



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON COMORBILIDAD DE UN TRASTORNO
RELACIONADO CON SUSTANCIAS Y UN TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD**

Tesis doctoral presentada por
Carmen Barral Picado

Para obtener el grado de Doctora en Psiquiatría

Directores:

Dr. Carlos Roncero Alonso
Dr. Marc Ferrer Vinardell
Dra. Constanza Daigre Blanco

Tutor:

Dra. Lara Grau López

Programa de doctorado en Psiquiatría.
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, UAB.

Barcelona, septiembre 2019

Los Dres. Constanza Daigre Blanco, Marc Ferrer Vinardell y Carlos Roncero Alonso como directores de tesis y la tutora Dra. Lara Grau López,

CERTIFICAN:

Que M^a del Carmen Barral Picado ha realizado la tesis Doctoral que lleva por título **“Caracterización clínica de los pacientes con comorbilidad de un trastorno relacionado con sustancias y un Trastorno límite de personalidad”** que está en condiciones de ser defendida para la obtención del Grado de Doctora de la Universitat Autònoma de Barcelona, delante del Tribunal correspondiente.

Para que así conste,

Fdo. Dra. Constanza Daigre Blanco

Fdo. Dr. Marc Ferrer Vinardell

Fdo. Dr. Carlos Roncero Alonso

Fdo. Dra. Lara Grau López

Barcelona, Septiembre 2019

PRESENTACIÓN

La presente tesis Doctoral se estructura según las directrices de la normativa para la presentación de la tesis doctoral aprobada por el consejo del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona por compendio de publicaciones.

Los estudios que conforman esta tesis Doctoral pertenecen a una misma línea de investigación en relación a la comorbilidad del Trastorno relacionado con uso de sustancias (TRS) y el Trastorno límite de personalidad (TLP) y su caracterización clínica.

Los resultados de esta tesis se recogen en 3 artículos originales, 2 de ellos publicados en revistas internacionales con un factor impacto (IF) de 1.412 y 2.528 respectivamente y un 3º en una publicación en una revista nacional con IF:1.399.

Dos de los artículos describen la prevalencia de la comorbilidad del TLP en una muestra de pacientes con TRS, así como sus factores de riesgo y la presencia de síntomas psicóticos inducidos por sustancias. El otro artículo, a partir de una muestra de pacientes TLP, valora la impulsividad como factor nuclear común en ambos trastornos.

Agradecimientos:

Mi primer agradecimiento tiene como protagonistas a los propios pacientes, quienes de una manera desinteresada participaron voluntariamente en estos estudios, habiendo firmado el documento de Consentimiento Informado, cuyo fin era conocer más acerca de la comorbilidad del trastorno relacionado por uso de sustancias y el trastorno límite de personalidad.

Quiero también agradecer a mis directores de tesis, los doctores Carlos Roncero, Marc Ferrer y Constanza Daigre y mi tutora, la Dra. Lara Grau por su confianza y apoyo en el desarrollo de la misma. Muy en consideración tengo a mis compañeros del servicio de psiquiatría del Hospital de Vall d'Hebron, a los de la Sección de adicciones y de patología dual y a todos aquellos compañeros con los que he ido coincidiendo a lo largo de mi trayectoria profesional, que me han apoyado y acompañado durante todo este proceso. A mis compañeros del CSMA de Horta-Guinardó, por compartir conmigo su experiencia profesional y el cariño que he recibido desde el primer día.

A mis amigas, que me han acompañado todos estos años allá donde estuviese, en Gijón (Mónica, Paula, Silvia), en Oviedo (Beatriz, Patricia, María, Laura), en Barcelona (Laura, Pilar, Begoña, Diana, Lucía, Olga, Nuria y Elisa), algunas de las cuales han "sufrido" esta tesis más de lo que quisieran.

Finalmente, agradecer a mi familia: mis padres, mi hermana, mi cuñado, mi sobrino y mis tíos; sin su cariño y apoyo nada de todo esto hubiera sido posible.

ÍNDICE

Índice de abreviaturas	11
1. Resumen	13
1.1 Resumen	15
1.2 Abstract.....	17
2. Introducción	19
2.1. Trastorno relacionado con uso de sustancias	21
2.1.1 Definición de droga y adicción.....	21
2.1.2. Epidemiología de las drogodependencias en España	21
2.1.3. Criterios diagnósticos del Trastorno relacionado con sustancias.....	22
2.1.4. Factores de riesgo de las drogodependencias.....	24
2.2. Trastorno límite de personalidad	27
2.2.1 Criterios diagnóstico del trastorno límite de personalidad	29
2.2.2 Ideas paranoides transitorias relacionadas con el estrés o síntomas disociativos graves del TLP. Criterio 9 del TLP DSM-5.....	31
2.3. Síntomas psicóticos inducidos por sustancias en pacientes TLP	33
2.4. Impulsividad como factor de riesgo común TRS y TLP	36
2.5. Trastorno relacionado con uso de sustancias comórbido con un trastorno límite de personalidad TRS-TLP.....	37
3. Justificación	43
4. Hipótesis	47
4.1 Hipótesis principal	49
4.2 Hipótesis específicas.....	49
5. Objetivos.....	51
5.1 Objetivo general	53
5.2 Objetivos específicos	53

6. Resultados	55
Artículo 1: Severity factors associated with borderline personality disorder among misusers in an outpatient sample in Spain	59
Artículo 2: Impulsive clinical profile of Borderline Personality Disorder with comorbid Substance Use Disorder	65
Artículo 3: Substance-induced psychotic symptoms in Borderline Personality Disorder among substance use disorder sample in Spain	75
7. Discusión.....	83
8. Conclusiones.....	91
9. Bibliografía.....	95

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

TRS: Trastorno relacionado con sustancias

TLP: Trastorno límite de personalidad

TRS-TLP: trastorno relacionado con sustancias comórbido con trastorno límite de personalidad

TLP-TRS: Trastorno límite de personalidad comórbido con un trastorno relacionado con sustancias

CAS: Sección de Adicciones y Patología dual

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

SIP: Síntomas psicóticos inducidos

DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición.

SCID-II: entrevista clínica estructurada para los trastornos de personalidad del Eje II.

CFA: análisis confirmatorio factorial

SUD: Substance use Disorder

BPD: Borderline personality disorder

PND: Plan Nacional sobre drogas

HPA: eje hipotálamo pituitario adrenal

DIB-R: Diagnostic Interview for Borderline personality disorders. Validada al castellano

BIS-11: Escala de impulsividad de Barratt. Validada al castellano

1. RESUMEN

1.1 Resumen

El objetivo de esta tesis doctoral, que se presenta por compendio de publicaciones, es profundizar en el conocimiento de la comorbilidad del trastorno relacionado con uso de sustancias (TRS) y el trastorno límite de personalidad (TLP), con especial énfasis en la descripción de aspectos menos descritos en la literatura como la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, la impulsividad como factor de riesgo común o la presencia de síntomas psicóticos inducidos por sustancias.

Los pacientes reclutados para los estudios de la presente tesis provienen de dos muestras diferentes, de la Sección de adicciones y patología dual (CAS) del Servicio de psiquiatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) y del programa TLP del mismo hospital.

En el primer estudio se realiza la descripción de una muestra de 937 pacientes del CAS con especial énfasis en los pacientes comórbidos con TLP. Los resultados obtenidos demostraron una mayor prevalencia en los pacientes TRS-TLP de género femenino y una elevada comorbilidad significativa con los trastornos afectivos (OR 2.59), trastornos de ansiedad (OR 1.90) o trastorno de la conducta alimentaria (OR 4.29). En relación al eje II, la comorbilidad más prevalente en este grupo era el trastorno de personalidad dependiente (OR 4.04), trastorno de personalidad paranoide (OR 3.70) y trastorno de personalidad antisocial (OR 3.46). El consumo de sustancias psicoactivas más significativa era de cocaína (OR 2.16) seguido de benzodiazepinas (OR 1.90). La muestra se caracterizó también por una edad temprana de inicio de consumo de sustancias psicoactivas (OR 0.94) y de dependencia (OR 4.04) como expresión de gravedad de la adicción en la comorbilidad TRS-TLP.

El segundo artículo de la presente tesis, fue llevado a cabo a partir de 156 pacientes con diagnóstico de TLP en tratamiento en el Programa TLP del HUVH. Se valoró la comorbilidad TLP con un trastorno relacionado con sustancias a partir de la clasificación de subtipos de TLP en función de la presencia de componentes psicopatológicos o criterios diagnósticos agrupados mediante el análisis confirmatorio factorial (CFA). Se observó que en el subgrupo de descontrol conductual era más prevalente el consumo de sustancias psicoactivas, principalmente alcohol ($\chi^2(2)=7,74, p=,021$) y cocaína ($\chi^2(2)=11,22, p=,004$) y presentaba valores más altos de impulsividad en la DIB-R en

comparación con el resto de pacientes TLP (DIB-R: $F(2)=6,99$, $p=,001$), así como una tendencia a presentar más conductas de descontrol e ingresos psiquiátricos aunque no de manera significativa.

El último trabajo explora la presencia de síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP) en TRS-TLP y su relación con las distorsiones cognitivas propias del TLP evaluadas en el criterio 9 del TLP DSM-5 mediante la entrevista clínica estructurada para el eje II (SCID-II). Un total de 62.8% de los pacientes presentaron SIP con una mayor prevalencia de pensamiento autorreferencial (50.8%) y síntomas alucinatorios auditivos (30.6%) sobre todo en pacientes con un trastorno relacionado con cocaína (OR 6.32) y cannabis (OR 4.09). La mitad de la muestra puntuó 3 en criterio 9 del TLP del DSM-5 (53.8%) pero no se encontró una relación significativa entre ambos, SIP y criterio 9, presentes en el 68.3% de los pacientes, sugiriendo diferentes mecanismos de acción entre SIP y las distorsiones cognitivas del TLP evaluadas según criterio 9 del TLP del DSM-5.

Se puede concluir que los pacientes TRS-TLP son mayoritariamente de género femenino, presentan mayor comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y mayor gravedad de la adicción y por ello peor pronóstico, más impulsividad, pero no más síntomas psicóticos inducidos por sustancias en aquellos pacientes que referían distorsiones cognitivas según lo evaluado en el criterio 9 del DSM-5.

Se propone que, en futuros estudios, con muestras más amplias y seguimiento de los pacientes se podrá profundizar en el conocimiento de los factores de riesgo de la comorbilidad TRS-TLP y elaborar estrategias de prevención y tratamiento adecuados.

1.2 Abstract

The objective of this doctoral thesis, presented as compendium of articles, is to go into the knowledge of the comorbidity of substance related disorder (SUD) and borderline personality disorder (BPD), especially the presence of comorbidity with other psychiatric disorders, impulsivity as the common factor, and the presence of substance-induced psychotic symptoms in this population.

The patients recruited for this study were provided from two different samples: ambulatory center of drug treatment, Section of Addictions and Dual Disorders (CAS) of Psychiatry Service of Universitari Vall d'Hebron Hospital (HUVH) and from the borderline personality disorder program at the same hospital.

In the first study 937, sample of patients from CAS were described, especially borderline personality disorders comorbidity. SUD-BPD patients were characterized by female gender, a high prevalence of comorbidity with affective disorders (OR 2.59), anxiety disorders (OR 1.90) or eating disorders (OR 4.29). Regarding Axis II, the comorbidity more prevalent in this group was the dependent personality disorder (OR 4.04), paranoid personality disorder (OR 3.70) and antisocial personality disorder (OR 3.46). The more prevalent psychoactive substance was the cocaine (OR 2.16) and the benzodiazepines (OR 1.90). The sample was characterized by an early age of onset consumption (OR 0.94) and dependence (OR 4.04) as an expression of the high severity of the addiction in SUD-BPD patients.

The second article of the present thesis was carried out with 156 patients from the BPD program of HUVH. Comorbidity of BPD with SUD was evaluated from subtypes of BPD, according to the presence of psychopathological components or diagnostic criteria grouped by confirmatory factorial analysis (CFA). Subtype of behavioral dysregulation was observed, with a more prevalence associated with the substance use, especially alcohol ($\chi^2(2)=7,74, p=,021$) and cocaine ($\chi^2(2)=11,22, p=,004$) and higher values of impulsivity in DIB-R scale (DIB-R: $F(2)=6,99, p=,001$), also more behavioral dysregulation and psychiatric admissions but not significantly.

The last part of work, consisting in exploring the presence of induced psychotic symptoms (SIP) in SUD-BPD patients and the relationship with cognitive distortions, typical of BPD, evaluated with nine

criteria of BPD DSM-5 with the structured clinical interview for DSM (SCID-II). A total of 62.5% of the patients registered SIP, with more prevalence of self-reference (50.8%) and auditory hallucinations (30.6%) especially in cocaine (OR 6.32) and cannabis (OR 4.09) users. The half of the sample evaluated score 3 in nine criteria of BPD DSM-5 (53.8%) but no relationship was found between SIP and criteria 9 (in 68.3% of the patients) being able to suppose the different mechanism of action between SIP and cognitive distortions of BPD.

To conclude, SUD-BPD patients were female, presented high comorbidity with other psychiatric disorders and higher severity of the addiction (so worse prognosis), higher impulsivity but not more induced psychotic symptoms in those with cognitive distortions evaluated with nine criteria of BPD DSM-5.

Future following studies with longer samples will allow to know deeper the common risk factors between SUD and BPD and to develop better prevention and treatment strategies.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2. Introducción

2.1. El trastorno relacionado con uso de sustancias:

2.1.1 Definición de droga

Se define droga a toda sustancia farmacológicamente activa sobre el sistema nervioso, sea prescrita o no, que modifica la conducta de quien la consume. Como tal, se entienden las denominadas drogas legales (alcohol, nicotina, cafeína...), drogas ilegales (heroína, cocaína, cannabis, drogas de síntesis...), las sustancias de uso doméstico y los medicamentos (benzodiazepinas, analgésicos...) (Grau-López et al., 2014).

Las consecuencias derivadas del consumo de sustancias constituyen un motivo de consulta frecuente en los diferentes niveles de atención sanitaria, no obstante, es una de las patologías con mayor impacto en la salud global; las adicciones y la enfermedad mental afectan a más de 1 billón de personas en el mundo (Rehm & Shield, 2019).

Según el informe mundial sobre las drogas de las Naciones Unidas (2017), alrededor de 35 millones de personas en el mundo padecen un trastorno relacionado con sustancias, pero sólo uno de cada 7 personas recibe tratamiento. El impacto sobre la salud es devastador, 2/3 de las muertes totales relacionadas con el consumo de drogas en 2017 corresponden a personas usuarias de opioides. A nivel mundial, de los 11 millones de personas que se inyectaron drogas, 1.4 millones están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y 5.6 millones con hepatitis C. Los datos generales informan que la droga más utilizada a nivel mundial es el cannabis, con 188 millones de consumidores.

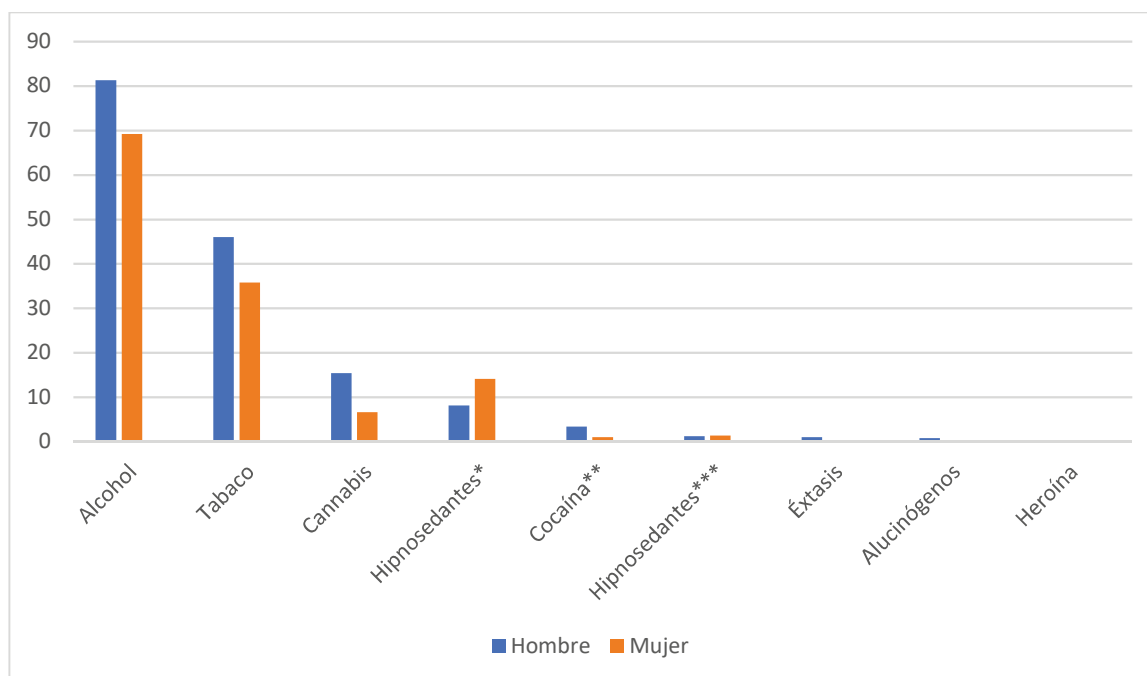
2.1.2. Epidemiología de las drogodependencias en España

El Plan Nacional sobre Drogas (PND) realiza informes anuales sobre el consumo de sustancias psicoactivas y adicciones a partir de las encuestas del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) (2017). Los resultados, como es de esperar, reflejan una prevalencia del consumo

de sustancias legales: alcohol y tabaco, sobre todo en varones, seguido de cannabis. El consumo de hipnosedantes, más prevalente en mujeres, casi duplica al de hombres, situación que se ha mantenido sin cambios en los últimos años (Figura 1).

En la XII Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas en España (EDADES) (diciembre 2018) se informa de una estabilización del consumo de todas las drogas en los últimos años a excepción del tabaco y del cannabis.

Figura 1. Prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas en los últimos 12 meses en la población de 15 a 65 años, según sexo (%). España 2017.



*Incluye tranquilizantes y/o somníferos con o sin receta. ** Cocaína polvo y/o base. ***Incluye tranquilizantes y/o somníferos sin receta. Fuente: OEDA, DGPNSD. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES).

2.1.3. Criterios diagnósticos del Trastorno relacionado con sustancias (DSM-5)

La incorporación del DSM-5 introduce un cambio sin duda relevante, la desaparición de las categorías de “abuso” y “dependencia” (ver tabla 1), que eran mutuamente excluyentes en las

anteriores versiones del DSM, pasando a una conceptualización más dimensional definida en los trastornos relacionados con sustancias. Para establecer ese diagnóstico es necesario (ver tabla 2), como mínimo, cumplir dos ítems de los 11 propuestos. También se advierte la dimensionalidad al tratar la severidad del trastorno, estableciendo un *continuum* de leve (dos o más síntomas), moderado (cuatro o cinco síntomas) y grave (más de seis síntomas).

Tabla 1: Evolución de los criterios diagnósticos de los Trastornos relacionados con sustancias

	DSM-IV abuso de sustancias (≥ 1 criterio) ^a	DSM-IV dependencia de sustancias (≥ 3 criterios) ^b	DSM-5 Trastorno relacionado con sustancias (≥ 2 criterios) ^c
Uso peligroso	X		X
Problemas sociales/interpersonales relacionados con el consumo	X		X
Incumplimiento de los principales roles por consumo	X		X
Problemas legales	X		
Síndrome de abstinencia		X	X
Tolerancia		X	X
Uso en mayor cantidad/más tiempo		X	X
Intentos repetidos de dejarlo/controlar el consumo		X	X
Mayor más tiempo del que pensaba		X	X
Problemas físicos/psicológicos		X	X
<i>Craving</i>			X

^a Uno o más criterios de abuso dentro de un periodo de 12 meses y sin diagnóstico de dependencia. Aplicable a todas las sustancias excepto la nicotina. ^b Tres o más criterios de dependencia dentro de un periodo de 12 meses. ^c Dos o más criterios en un periodo de 12 meses. Adaptado de Hasin et al., 2013.

Tabla 2: Criterios para el diagnóstico de trastorno relacionado con sustancias DSM-5

<p>A. Consumo problemático de una sustancia que provoca un deterioro o malestar clínico significativo y que se manifiesta por al menos 2 ítems de los siguientes 11 hechos, en los últimos 12 meses:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Consumo de la sustancia con frecuencia en cantidades superiores durante un tiempo más prolongado de lo previsto.2. Deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo.3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos.4. <i>Craving</i> a la sustancia, entendido como ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir la sustancia.5. Consumo de la sustancia que lleva al incumplimiento de las obligaciones.6. Consumo de la sustancia provoca abandono o reducción de actividades.7. Consumo continuado de las sustancias a pesar de tener problemas sociales interpersonales recurrentes.8. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones que provoca un riesgo físico.9. Consumo de la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas relacionados tanto físicos como psicológicos.10. Tolerancia11. Abstinencia
--

2.1.4. Factores de riesgo de las drogodependencias

La adicción es una enfermedad compleja, multifactorial y de naturaleza biopsicosocial. En un mismo individuo confluyen de manera compleja factores genéticos como variantes ADGRL3 (LPHN3) (Arcos-Burgos et al., 2019; Steinhausen et al., 2017), ambientales y psicológicos (Poudel & Gautam, 2017).

En estudios con familias en las que predominan rasgos temperamentales, más asociados a la impulsividad y el descontrol, en ambientes de escaso control parental, se han observado mayores

problemas de socialización y posterior contacto con ambientes de consumo y el inicio del mismo (Gau et al., 2007; Trull et al., 2000).

Dentro de los factores biológicos, la disfunción del circuito de recompensa, especialmente en el sistema dopaminérgico puede ser clave en el desarrollo de un trastorno relacionado con sustancias (Volkow & Baler, 2014).

A nivel neurobiológico, el volumen pequeño de la corteza orbitofrontal y un bajo control de impulsos en la adolescencia parece ser un fenotipo asociado a un mayor riesgo TRS, aunque son necesarios más estudios para poder identificar los posibles rasgos de personalidad y condicionantes neurobiológicos “preadictivos” (Cheetham et al., 2017).

En conclusión, se podría decir que el trastorno relacionado con sus sustancias dada su elevada prevalencia en la práctica clínica diaria y su impacto en la salud general ha de ser una prioridad para los profesionales sanitarios en su formación para su correcto diagnóstico, tratamiento y desarrollo de estrategias de prevención.

2.2. Trastorno límite de personalidad

Es un trastorno crónico caracterizado por un patrón de inestabilidad emocional, problemas con la autoimagen, inestabilidad en las relaciones interpersonales, marcada impulsividad y conductas autolesivas/autolíticas con importantes repercusiones y limitación en el funcionamiento diario del individuo (DSM-5, American Psychiatry Association, 2013).

El 5,9 % de la población cumple criterios para el TLP y aunque no es más prevalente que otros trastornos de personalidad, su presencia en los contextos clínicos es mayor: 6.4% en atención primaria, 9.3 % en consultas de psiquiatría y 20% en unidades de hospitalización psiquiátrica (Leichsenring et al., 2011) ya que es un trastorno que puede ser de gravedad con tasas de suicidio en torno al 10% (Paris, 2019; Prada et al., 2018).

La prevalencia de mujeres es 3:1 según DMS-5 pero, al ser las que mayoritariamente buscan tratamiento, su presencia en contextos clínicos puede llegar al 80%, por eso, la discrepancia que se ha descrito en diferentes estudios en las prevalencias y la falta de consenso al respecto. Si bien algunos trabajos defienden un claro predominio de este trastorno en el género femenino otros argumentan una tradición y una dificultad en identificar esta patología en hombres a favor de un diagnóstico de trastorno paranoide o antisocial de la personalidad (Leichsenring et al., 2011).

Se considera que su origen es multifactorial con la interacción de factores genéticos, neurobiológicos y factores psicosociales que de manera individual pueden afectar al desarrollo cerebral generando los patrones propios TLP (Fatimah et al., 2019; Winsper, 2018) (ver figura 2).

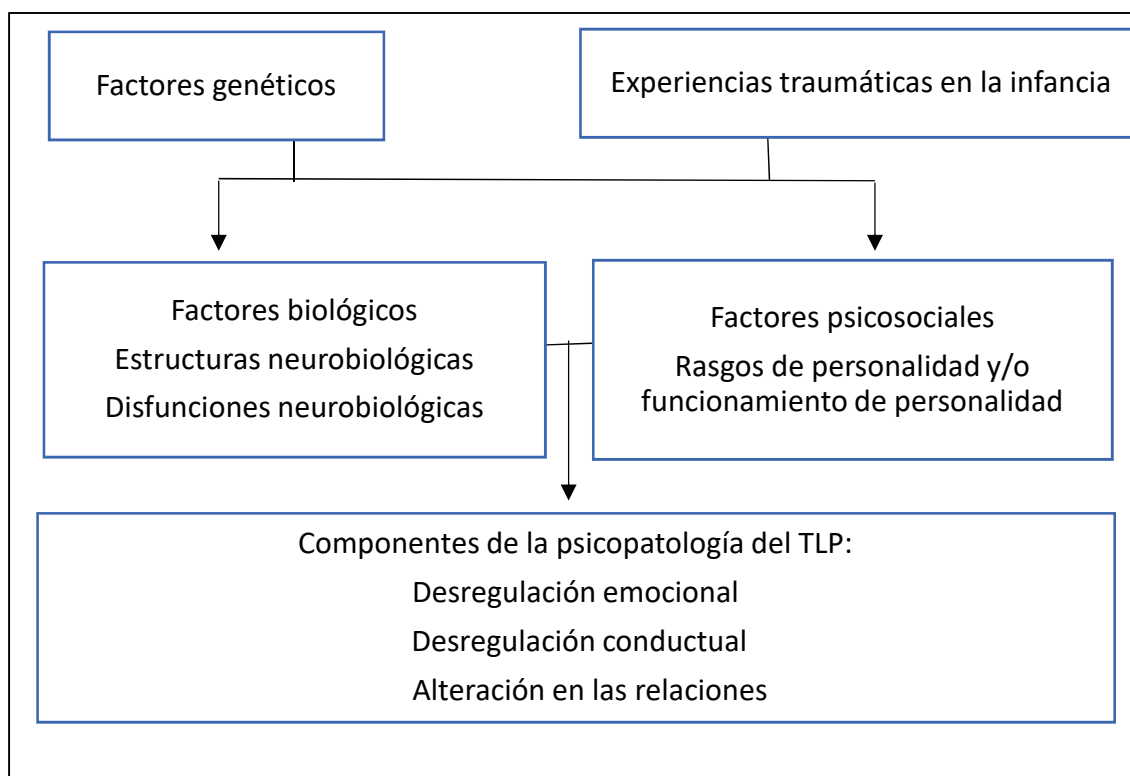
En los estudios de heredabilidad realizados en gemelos se ha demostrado la contribución genética al desarrollo del trastorno, aunque no es suficiente por sí solo (Torgersen et al., 2000). De hecho, hay trabajos que defienden un mayor impacto del ambiente frente a los genes en el desarrollo del mismo (Kendler et al., 2008).

Dentro de los factores psicosociales, antecedentes de experiencias de maltrato en la infancia son

frecuentes en pacientes con diagnóstico de TLP, aunque no todos registran eventos traumáticos en sus antecedentes, lo que hace pensar que tampoco es necesario ni suficiente para un desarrollo TLP (Hengartner et al., 2013).

En otros estudios de neurobiología, se ha relacionado la función del neuropéptido arginina vasopresina (AVP) con la inestabilidad en las relaciones interpersonales propias del TLP (Kulacaoglu et al., 2018). También la disfunción del eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA) (Leichsering et al., 2011). De hecho, el aumento de la actividad HPA con niveles altos de cortisol basal y el descenso de niveles de oxitocina se ha observado más específicamente en pacientes TLP con historia de maltrato y apego inseguro. Otros estudios también han observado un aumento de los niveles de testosterona en mujeres y hombres con TLP (Rausch et al., 2015; Bertsch et al., 2013).

Figura 2: Modelo biopsicosocial de la etiología del TLP (Leichsering et al., 2011).



La neurobiología del TLP se puede conceptualizar como resultado de alteraciones en el control “top-down” que incluye la corteza orbitofrontal y el córtex cingulado anterior y se encarga de controlar las áreas cognitivas y el “boton-up” circuito que incluye tanto el sistema límbico como la amígdala, hipocampo y el córtex insular y se encarga del control de las emociones. En este circuito, la serotonina regula las regiones prefrontales por acción sobre 5-HT2 receptores (Kulacaoglu et al., 2018).

La impulsividad, rasgo nuclear en el TLP, se relaciona con el sistema de recompensa y el control de los circuitos frontales-límbicos y déficit de inhibición conductual en las áreas prefrontales (Silbersweig et al., 2007). Las dificultades en la regulación emocional características en estos pacientes se han relacionado con una insuficiente capacidad de procesamiento cognitivo a nivel del córtex prefrontal (Leichsenring et al., 2011).

En estudios de neuroimagen en los se han comparado pacientes TLP con controles sanos se ha observado una reducción bilateral en el hipocampo, amígdala y en lóbulo temporal medial (Soloff et al., 2008).

En resumen, las investigaciones que comparan pacientes con TLP con controles sanos han encontrado principalmente disfunción del sistema serotoninérgico, desregulación del eje HPA y reducción del volumen de la amígdala, hipocampo y el lóbulo temporal medial en pruebas de neuroimagen, aunque estudios realizados en ancianos plantean la duda de si estos cambios neurobiológicos son una consecuencia o secuela del trastorno o etiología del mismo (Kulacaoglu et al., 2018; Soloff et al., 2008).

2.2.1. Criterios diagnósticos del Trastorno límite de personalidad (Tabla 3)

Es un trastorno que mayoritariamente debuta en la adolescencia y continúa en la vida adulta. Según el DSM-5 sección II, los criterios diagnósticos del TLP se dividen en 4 dimensiones: a) inestabilidad

interpersonal, b) alteración cognitiva, c) desregulación conductual, e) inestabilidad emocional, rasgo que se considera el más específico del TLP (DSM-5, American Psychiatry Association, 2013).

Tabla 3: Criterios diagnósticos del Trastorno límite de personalidad DSM-5

DSM-5: Trastorno de la personalidad límite 301.83 (F60.3)
<p>Patrón dominante de inestabilidad de las relaciones interpersonales, de la autoimagen y de los afectos, e impulsividad intensa, que comienza en las primeras etapas de la edad adulta y está presente en diversos contextos, y que se manifiesta por cinco (o más) de los hechos siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">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 (por ejemplo: 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.

Dada la complejidad diagnóstica del TLP y su heterogeneidad clínica, múltiples investigaciones han intentado definir diferentes subtipos o subgrupos de TLP en la búsqueda de un fenotipo clínico más homogéneo en función de su presentación clínica o componentes psicopatológicos del TLP, a partir

de diferentes procedimientos estadísticos, tales como el análisis exploratorio factorial (EFA) o el análisis confirmatorio factorial (CFA) (Calvo et al., 2012; Bornovalova et al., 2010). Resultado de los mismos se ha propuesto el modelo de 3 factores por el cual los pacientes TLP se podrían subagrupar a partir de sus componentes principales en subtipo de desregulación en las relaciones interpersonales, subtipo desregulación afectiva y subtipo desregulación conductual (Ferrer et al., 2018; Andión et al., 2013; Andión et al., 2011). Dentro del subtipo de desregulación en las relaciones interpersonales se incluirían los criterios del DSM-5 correspondientes a: relaciones interpersonales inestables e intensas (criterio 2), difusión de identidad (criterio 3), sentimientos crónicos de vacío (criterio 7) e ideas paranoides transitorias en contextos de estrés o síntomas disociativos graves (criterio 9). En el subtipo de desregulación afectiva tendrían prevalencia los criterios de inestabilidad y elevada reactividad emocional (criterio 6), ira inapropiada (criterio 8), esfuerzos frenéticos para evitar el abandono real o imaginario (criterio 1). Finalmente, en el subtipo desregulación conductual se incluirían la impulsividad en 2 o más áreas que sean potencialmente autolesivas (criterio 4) y conductas autolíticas recurrentes o autolesiones (criterio 5).

A partir de esta clasificación se han propuesto diferentes líneas de investigación que permiten profundizar y avanzar en el conocimiento de aspectos como el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes TLP (Smits et al., 2017).

2.2.2. Ideas paranoides transitorias relacionadas con el estrés o síntomas disociativos graves.

Criterio 9 del TLP del DSM-5

Tradicionalmente el trastorno límite de personalidad debe su origen a la dicotomía psicoanalítica entre la neurosis y psicosis. Desde entonces son muchos los estudios que han tenido por objetivo los síntomas disociativos o “síntomas psicóticos-like del TLP” como síntomas nucleares del trastorno (Pearse et al., 2014).

El criterio 9 del TLP del DSM-5, ideas transitorias paranoides relacionadas con el estrés o síntomas disociativos graves, definidas también como distorsiones cognitivas del TLP, se han descrito hasta en 2/3 pacientes TLP (Korzekwa et al., 2009). Fenomenológicamente, en ocasiones, son difíciles de diferenciar de los síntomas psicóticos primarios sobre todo cuando cumplen criterios schneiderianos

de primer rango. Se relacionan con elevados estados de disociación y antecedentes de trauma en la infancia (Beatson, 2019; Sengutta et al., 2019) pero al mismo tiempo son un factor nuclear del TLP diferenciador frente a otros trastornos psiquiátricos (Korzekwa et al., 2009).

Se caracterizan por ser autolimitados en el tiempo, de corta duración, inducidos por el estrés y son acompañados con frecuencia por fenómenos de desrealización-despersonalización tal y como se recoge en el DSM-5 en el criterio 9 del TLP (DSM-5, American Psychiatry Association, 2013).

Por otro lado, hay estudios que han demostrado la presencia persistente de estos síntomas del TLP (Barnow et al., 2010; Yee et al., 2005) en forma de alucinaciones auditivas y/o paranoia (Zanarini et al., 2013). Un estudio que comparó los síntomas psicóticos en esquizofrenia y TLP pudo observar una predominancia de alucinaciones auditivas sobre paranoia en los TLP como un síntoma intrínseco del mismo (Yee et al., 2005).

El criterio 9 es un concepto muy discutido, difícil de evaluar, entendido por unos como síntomas disociativos, por otros, síntomas “psicóticos-like” del TLP. La presencia del criterio 9 se ha relacionado con la comorbilidad con otro diagnóstico psiquiátrico, principalmente trastornos afectivos, de ansiedad, trastorno por estrés postraumático o trauma en la infancia y trastorno de la conducta alimentaria (Yee et al., 2005). También existen trabajos que han relacionado la presencia de ideas paranoides transitorias del TLP con el trastorno relacionado con sustancias, aunque más estudios son necesarios para profundizar en su conocimiento (Pearse et al., 2014).

2.3. Síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP)

La presencia de síntomas psicóticos inducidos (SIP) está directamente asociado al consumo de sustancias psicoactivas. Esta propiedad se relaciona con el efecto dopaminérgico de estas sustancias en el cerebro y su efecto en el sistema de recompensa (Roncero et al., 2014b; Fiorentini et al., 2011).

Alrededor del 50-75% de los consumidores de cocaína, 26% de cannabis y el 50-60% de metanfetamina experimentan síntomas psicóticos inducidos durante su consumo, incluyendo síntomas positivos como paranoia, indistinguibles de la esquizofrenia (McHugh et al., 2017; Alexander et al., 2017; Willi et al., 2016; Roncero et al., 2013). Algunas investigaciones hacen alusión a una mayor prevalencia de ideas de referencia, delirios de persecución y alucinaciones auditivas para diferenciarlos del trastorno primario (Wave et al 2011; Iwanami et al., 1994). En esa línea, algunos estudios defienden la prevalencia y severidad de síntomas negativos como factores diferenciales entre ambos trastornos (trastorno primario vs inducido) (Harris & Batki, 2000; Srisurapanont et al., 2003).

Estos síntomas se caracterizan por ser persistentes, más allá del periodo de intoxicación de la sustancia psicoactiva, pero autolimitado en el tiempo. Su diagnóstico por ello, suele ser retrospectivo, pero al mismo tiempo precisa de un seguimiento para poder diferenciarlo de un trastorno primario (Fiorentini et al., 2011).

Una revisión reciente, destacó que los pacientes que referían SIP tenían menos antecedentes en la historia familiar de trastornos psicóticos, un mayor grado de *insight* o conciencia de enfermedad, menos síntomas psicóticos positivos y negativos y más síntomas ansiosos y afectivos (en pacientes consumidores de cannabis) en comparación con los síntomas psicóticos primarios. Otra diferencia es que los primarios podrían debutar en edades más precoces (Mauri et al., 2017).

La presencia de síntomas psicóticos inducidos se ha relacionado con el tipo de sustancia, edad de inicio del consumo, duración e intensidad del consumo, vía de administración (Fiorentini et al., 2011), policonsumo (Rognli et al., 2015), índice de masa corporal (Roncero et al., 2014a, Roncero et al., 2014b), y otros factores psicosociales y psicológicos (síntomas de ansiedad o del estado de

ánimo) y factores genéticos (antecedentes familiares de primer grado de trastorno psicótico) (Roncero et al., 2013). Una revisión sistemática reciente, con pacientes con consumos de metanfetamina relacionó la psicosis con la frecuencia de uso y gravedad de la de dependencia (Arungiri et al., 2018).

Entre las sustancias psicoactivas, aquellas con propiedades psicoestimulantes, se relacionan con mayor capacidad para provocar síntomas psicóticos inducidos. Por ejemplo, la metanfetamina o cocaína (Arungiri et al., 2018; Roncero et al., 2013). Su efecto viene dado por una rápida y elevada presencia de monoaminas en el botón sináptico con especial acción a nivel mesolímbico, lo que por otro lado se ha relacionado con su potencial de abuso. Son agonistas dopaminérgicos indirectos (Alexander et al., 2017) y actúan bloqueando el transportador plasmático de dopamina (DAT) inhibiendo su recaptación, quedando más tiempo en el botón sináptico. Mecanismos gabaérgicos parecen estar también asociados con la psicosis y el consumo de sustancias psicoactivas (Brammnes & Rognli, 2016).

La prevalencia y pronóstico de SIP se ha visto influido en los últimos años por la aparición de nuevas sustancias psicoactivas con propiedades anfetamínicas-alucinógenas y los cambios sociales en el consumo de tóxicos. No todos los pacientes que consumen llegan a relatar síntomas psicóticos inducidos y de éstos sólo unos pocos desarrollarán esquizofrenia u otros trastornos psicóticos relacionados. Identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo o más vulnerables de presentar SIP permitiría desarrollar estrategias de prevención (Mauri et al., 2017).

La presencia de SIP se relaciona con una mayor gravedad de la adicción y peor pronóstico (O'Connell et al., 2019). Algunos autores defienden incluso la cronicidad de SIP y su progresión a un diagnóstico de trastorno psicótico, aunque las limitaciones propias de estos estudios unidos a las dificultades diagnósticas obligan a ser cautelosos con estos resultados (Starzer et al., 2018; Mauri et al., 2017). Un trabajo reciente, en una muestra de más de 7000 pacientes, concluyó que el riesgo de desarrollo de esquizofrenia en pacientes que había referido SIP estaba más relacionado con antecedentes familiares de psicosis que con la exposición a la sustancia de consumo (Kendler et al., 2019).

Existen pocas investigaciones que hayan puesto el foco de atención en el estudio de SIP en pacientes

TLP, a pesar de que evidencias recientes relacionan la presencia de rasgos de personalidad con alto riesgo de psicosis y su posible influencia en el pronóstico o respuesta al tratamiento en estos pacientes (Boldrini et al., 2019).

Diferenciar las distorsiones cognitivas propias del TLP definidas en el criterio 9 del TLP del DSM-5 como ideas paranoides transitorias o síntomas disociativos con los síntomas psicóticos inducidos por sustancias en pacientes TRS-TLP es un reto a la hora de hacer un correcto diagnóstico. Se precisan de más estudios que permitan valorar la evolución de los SIP en el tiempo y diferenciarlos de los síntomas cognitivos nucleares del TLP (Tabla 4).

Tabla 4. Diagnóstico SIP vs ideas paranoides transitorias o síntomas disociativos graves según DSM-5

Síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP)	Ideas paranoides transitorias o síntomas disociativos del TLP
Diagnóstico retrospectivo directamente relacionado con el consumo de sustancias	Criterio 9 del TLP DSM-5
Autolimitado en el tiempo	
Consumo de sustancias previo	Situación de estrés extremo, estados disociativos, antecedentes de trauma en la infancia (Beatson et al.,2019)
Diagnóstico diferencial con trastorno psicótico	
Respuesta con tratamiento psicofarmacológico	Respuesta parcial al tratamiento psicofarmacológico (Beatson et al., 2019)

2.4. Impulsividad como factor de riesgo común en pacientes TRS y TLP

La impulsividad se puede definir como la disposición de una persona a reaccionar de forma inesperada, rápida y desmedida ante una situación externa que puede resultar amenazante, o ante un estímulo interno propio del individuo, sin tener una reflexión previa ni tomar en cuenta las consecuencias que pueden provocar sus actos (Maraz et al., 2016). Es un constructo complejo, difícil de evaluar. No existe un criterio único de estudio de la impulsividad, con gran multitud de instrumentos de evaluación, lo que dificulta mucho su medición.

La relación de la impulsividad con la vulnerabilidad a desarrollar TRS ha sido ampliamente defendida. En estudios prospectivos, en los que evaluaron medidas de impulsividad a lo largo de la vida y el consumo de sustancias psicoactivas, se observó que, los pacientes en los que estas medidas decrecían desde la adolescencia a la vida adulta, cesaban el consumo (Shulman et al., 2014). En cambio, aquellos en los que la impulsividad decrecía más lentamente, se registró aumentos más rápidos en el consumo de alcohol, cannabis y tabaco (Quinn & Harden, 2013). También se ha podido observar en estudios con familias con antecedentes de consumo de sustancias que, medidas de impulsividad más altas, unidas a conductas de riesgo se asociaban a un precoz inicio de consumo y posterior TRS (Dougherty et al., 2015).

El descontrol de la impulsividad se ha relacionado con una falta de maduración en los circuitos cerebrales responsables de la misma, aunque se desconoce aún cómo estos procesos progresan de la adolescencia temprana a la etapa adulta (Acheson et al., 2018).

La impulsividad es un criterio clínico compartido por los pacientes con TRS y los pacientes con un diagnóstico de TLP planteando la duda sobre si es un factor de riesgo común y en qué medida influye en cada uno de los trastornos (Maraz et al., 2016; Lee et al., 2010) ya que los rasgos de impulsividad y las conductas autolesivas, descritas en el TLP, se han asociado al consumo de sustancias (Tragesser et al., 2013). La impulsividad en el TLP se ha relacionado con el circuito de recompensa y con la deficiencia de la inhibición conductual en áreas prefrontales (Silbersweig et al., 2007).

Un estudio reciente comparó los pacientes TLP-TRS vs TLP y controles sanos en relación al consumo

de sustancias e impulsividad. Se encontró que ambos grupos presentaban mayor impulsividad en comparación al grupo control, poniendo en relevancia este aspecto como propio del TLP (Martz et al., 2018; Coffey et al., 2011) aunque muchos aspectos quedan aún por aclarar (Maraz et al., 2016).

2.5. Trastorno relacionado con sustancias comórbido con un trastorno límite de personalidad

La prevalencia del trastorno relacionado con sustancias (TRS) con el trastorno límite de personalidad (TLP) ha sido objeto de muchos estudios, sin que se haya podido llegar a una conformidad ya que varía según la muestra clínica estudiada. La prevalencia descrita de TRS en pacientes TLP, a lo largo de la vida, es alrededor del 78% (Tomko et al., 2014). En muestras de pacientes en tratamiento en unidades de drogodependencias, las prevalencias registradas oscilan entre 14.3%-41.5% (Parmar et al., 2018; Wapp et al., 2015; Trull et al., 2000) y en unidades de desintoxicación hospitalarias son el 71.7% (Van Horn et al., 1998). Un estudio reciente a partir de una muestra de pacientes TLP describió una prevalencia del consumo de sustancias del 75.28% (Trull et al., 2018). Son datos muy variables, pero coinciden en señalar la presencia de esta comorbilidad en la asistencia clínica (Daigre et al., 2017).

Estas diferencias de prevalencias podrían deberse a la dificultad para el diagnóstico del TLP dada su elevada heterogeneidad clínica. La concepción categorial de este trastorno según los criterios diagnósticos del DSM-5 puede llevar a la confusión, debido al solapamiento de síntomas, con un sobrediagnóstico de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, tanto del Eje I como del Eje II, en detrimento de un diagnóstico más dimensional (Trull et al., 2018; Lee et al., 2015). Por ejemplo, el consumo de sustancias se podría entender como una conducta impulsiva-autolítica propia del TLP definida el criterio 4 del DSM-5 o un trastorno comórbido (Lee et al., 2010).

La falta de estudios de seguimiento en estos pacientes TRS-TLP, es también una limitación importante a la hora de diagnosticar/diferenciar síntomas propios del TLP de los derivados de una intoxicación o abstinencia (ver tabla 5 y 6) (Trull et al., 2000).

No se puede explicar la elevada comorbilidad TRS-TLP a partir de una única causa. Diferentes hipótesis se han planteado, las más defendidas son las que se basan en el origen común de ambos trastornos y las que apoyan el concepto de la patoplastia (Trull et al., 2000).

A partir de la teoría de la patoplastia se entendería cómo un paciente con un diagnóstico primario de TLP pudiera derivar secundariamente a un consumo de sustancias (Bornovalova et al., 2018).

Son muchas las evidencias aportadas a partir de estudios de seguimiento que han relacionado los rasgos psicopatológicos de personalidad con un posterior consumo, aunque no es exclusivo ni esencial en todos los casos (Trull et al., 2018). En trabajos que han valorado específicamente el riesgo de TRS en pacientes TLP, se ha determinado que en éstos es más frecuente la transición de un consumo de sustancias asintomático a consumo sintomático, que persistan en uso problemático más de 3 años y que sean de 4 a 10 veces más frecuente que cumplan criterios para TRS que aquellos pacientes no TLP (Few et al., 2014).

A favor de la hipótesis de un origen común: ambos trastornos presentan los mismos factores de riesgo (trauma en la infancia, maltrato por parte de los cuidadores o riesgo de exclusión social) (Wapp et al., 2015, Daigre et al., 2015), debutan en la adolescencia (Scalzo et al., 2017) y presentan síntomas comunes como la impulsividad y las conductas autolesivas (Bornovalova et al., 2013) lo que en ocasiones, como se ha comentado previamente, supone una dificultad a la hora de diferenciar los rasgos propios del TLP de los derivados del consumo y el diagnóstico de comorbilidad (ver Tabla 5).

Investigaciones llevadas a cabo en el campo de la genética han encontrado genes comunes entre TRS y TLP (Gillespie et al. 2018a; Gillespie et al. 2018b; Rosenström et al., 2018; Few et al., 2014; Bornovalova et al., 2013; Distel et al., 2012; Kendler et al., 2011). Así, por ejemplo, estudios con gemelos han podido relacionar directamente el TLP con el riesgo de consumo problemático de alcohol, cocaína y cannabis (Gillespie et al., 2018a; Gillespie et al., 2018b; Long et al., 2017; Bornovalova et al., 2018).

Existen otros marcadores neurobiológicos que son compartidos por ambos trastornos. En estudios de neuroimagen se ha podido observar que una actividad disminuida en las áreas cerebrales asociadas al sistema de recompensa (regiones estriatal y córtex orbitofrontal) es compartida en TRS y en niveles altos de rasgos de TLP con conductas autolesivas (Sauder, Derbidge, & Beauchaine, 2016). Por otra parte, alteraciones en el eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), en la neurotransmisión, en el sistema opioide endógeno y en la neuroplasticidad que se han observado en el trauma infantil se asocia con la vulnerabilidad a desarrollar un TLP y TRS. Así como cambios

morfológicos en diferentes áreas cerebrales relacionadas con la respuesta al estrés (Shin et al., 2018; Cattane et al., 2017).

A partir de esta revisión, se puede concluir que ninguno de los factores descritos es suficiente ni necesario por sí mismo para entender la comorbilidad TRS-TLP, apoyando una visión multifactorial en el desarrollo de la misma (Bornovalova et al., 2018). Sería esperable que el estudio de los factores de riesgo permitiera un mejor conocimiento de esta comorbilidad y desarrollar programas de prevención y de tratamiento más específicos (Barrett et al., 2015).

Tabla 5. Dificultades Diagnósticas TRS-TLP

El diagnóstico de TLP en TRS es complejo:	
<ul style="list-style-type: none"> - Frecuente solapamiento de síntomas - Riesgo de infradiagnóstico/sobrediagnóstico 	
Sobrediagnóstico para evitarlo:	Infradiagnóstico para evitarlo:
<ul style="list-style-type: none"> - Elaborar plan de tratamiento con estabilización del consumo y valorar psicopatología de base TLP/TRS. - Seguimiento de los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Formación en patología dual de los profesionales para evitar la generalización de los síntomas en paciente TRS. - Valoración individual de los factores de riesgo y pronósticos.

Tabla 6. Diagnóstico de la comorbilidad TRS- TLP

Trastorno límite de personalidad	Trastorno relacionado con sustancias
Inicio en adolescencia	
Inestabilidad emocional, impulsividad, inestabilidad en las relaciones interpersonales (DSM-5)	Impulsividad/ <i>craving</i> , intoxicación y síntomas de abstinencia
Conductas autolesivas	Impulsividad más relacionada con heteroagresividad
Tasas de suicidio 8-10 % (Paris, 2019; Prada et al., 2018)	Factor de riesgo de ideación y conducta autolítica (Poorolajal et al., 2016) Tasas según tipo de sustancia 15-40% (López-Goñi et al., 2018)
Síntomas disociativos/Síntomas psicóticos inducidos por sustancias	Síntomas psicóticos inducidos por sustancias
Disfunción social y personal Empobrecimiento relaciones sociales y funcionalidad	
Historia familiar de TLP y de TRS (factores genéticos-familiares y ambientales) (Leichsering et al., 2011) Antecedentes familiares de TRS (historia familiar de consumo o consumo durante el embarazo) (Distel et al., 2012)	
Antecedentes de trauma- disfunción eje hipofisario-adrenal (Drews et a., 2019) Sistema de recompensa (Parma & Kaloiya, 2018)	
Neurobiología de la inestabilidad emocional (norepinefrina) (Bornovalova et al., 2018)	
Mayor prevalencia mujeres (3:1)	Mayor prevalencia hombres
Peor pronóstico	

3. JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

La comorbilidad TRS y TLP es muy prevalente en la población clínica y supone un desafío a los clínicos dada su complejidad y gravedad. Aunque son muchos los estudios de prevalencia, poco se ha podido avanzar en el conocimiento de su etiología, factores de riesgo, la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y factores pronósticos entre los que se pudieran incluir los síntomas psicóticos inducidos por sustancias (ver tabla 8).

La comorbilidad TRS-TLP se contempla como resultado de la interacción de múltiples factores comunes: genéticos, antecedentes de consumo familiar, historia de maltrato o trauma infantil, factores de riesgo psicosocial, entre otros. Profundizar en los mismos será el objetivo del primer artículo con la descripción de una muestra de pacientes procedente de un centro ambulatorio de tratamiento de las drogodependencias.

El correcto diagnóstico TRS-TLP precisa de una formación especializada en patología dual, dada la dificultad en la valoración de estos pacientes que se caracterizan por una gran heterogeneidad clínica, elevada gravedad psicosocial, en ocasiones, consumo activo de sustancias y problemas para la vinculación a los recursos de salud y el tratamiento.

El estudio de esta comorbilidad desde la perspectiva de subtipos de TLP permite agrupar a los pacientes según su representación clínica por rasgos psicopatológicos o endofenotipos y ahondar en el conocimiento de aspectos comunes a ambos trastornos como por ejemplo la impulsividad, lo que será el objetivo a tratar en el segundo artículo de la presente tesis al relacionar la impulsividad con el TLP y el TRS a partir del estudio de subtipos TLP.

La presencia de distorsiones cognitivas, muy frecuentes en pacientes TLP, se define en el criterio 9 del TLP del DSM-5 como ideas paranoides transitorias o síntomas disociativos o incluso también por otros denominado como “psicóticos-like”; dada su dificultad para diferenciarse de síntomas psicóticos primarios, ha sido poco estudiada en pacientes consumidores, a pesar de que se relaciona con una mayor gravedad del trastorno. Los estudios al respecto y su posible efecto y evolución sobre los síntomas psicóticos inducidos por sustancias, que se registran en hasta 60% de los pacientes con

TRS, son insuficientes y será el propósito del último trabajo de la tesis.

En conclusión, se espera que un mejor conocimiento de los factores de riesgo de la comorbilidad TRS-TLP, permita identificar un patrón clínico dentro de la heterogeneidad clínica, a partir del cual poder diseñar estrategias de prevención, tratamiento e incidir sobre su pronóstico.

Tabla 8. ¿Por qué estudiar la relación entre TRS y el TLP?

- La prevalencia de ambos trastornos, TRS y TLP son frecuentes en la población general.
- La prevalencia de TLP en pacientes con diagnóstico de TRS es muy elevada.
- Los factores de riesgo y pronósticos específicos TRS-TLP son poco conocidos.
- Los pacientes TRS-TLP presentan un peor pronóstico que pacientes no comórbidos.

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis:

Los pacientes con un trastorno relacionados con sustancias (TRS) comórbido con un diagnóstico de trastorno límite de personalidad (TLP) presentan mayor gravedad psicopatológica y del consumo con un perfil clínico diferenciado del resto de pacientes de drogodependencias. Son pacientes más vulnerables a presentar síntomas psicóticos inducidos por sustancias y presentan mayor impulsividad en comparación a otros pacientes TLP.

4.2 Hipótesis específicas:

- 1- Existen diferencias sociodemográficas y clínicas en los pacientes TRS- TLP respecto al resto de la muestra. Se espera que sean más jóvenes, por un debut de su psicopatología en edades más tempranas, la prevalencia de mujeres sea mayor y presenten mayor comorbilidad psiquiátrica, gravedad del consumo y por tanto tengan peor pronóstico.
- 2- Los pacientes TLP comórbidos con un trastorno relacionado con sustancias, presentarán más impulsividad y desregulación conductual que los pacientes TLP no consumidores.
- 3- Los pacientes TRS-TLP presentarán más síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP).
- 4- Los pacientes TRS-TLP con presencia de ideas paranoides transitorias o síntomas disociativos o síntomas psicóticos-like, valorados mediante el SCID-II en el criterio 9 del TLP, serán más vulnerables a presentar síntomas psicóticos inducidos por sustancias que los pacientes que no refieran dicho criterio 9.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Estudiar la prevalencia y características clínicas de pacientes con un diagnóstico de trastorno relacionado con sustancias tratados ambulatoriamente en función de la presencia de un TLP comórbido, investigando los aspectos menos descritos en la literatura como son la presencia de síntomas psicóticos inducidos por sustancias, además de valorar la impulsividad como factor de riesgo común.

5.2. Objetivos específicos:

1. Estudiar la prevalencia de TLP en pacientes que acuden a tratamiento por un trastorno relacionado con sustancias, las características del consumo y los factores de riesgo sociodemográficos y clínicos asociados al TRS-TLP.
2. Valorar la impulsividad como factor de riesgo para el consumo de sustancias en una muestra de pacientes TLP y sus características clínicas.
3. Examinar los síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP) en pacientes TRS-TLP.
4. Analizar la relación entre los SIP en pacientes TRS-TLP y la presencia de distorsiones cognitivas propias del TLP medidas mediante el criterio 9 del TLP del DSM-5.

6. RESULTADOS

Los resultados de esta tesis se recogen en 3 artículos científicos ya publicados siguiendo una misma línea investigación centrada en el estudio de la población de pacientes con comorbilidad de un trastorno relacionado con sustancias y un trastorno límite de personalidad. Cada uno de los estudios se refiere a los diferentes objetivos planteados y se exponen en ese orden.

El artículo 1 valora la prevalencia de la comorbilidad TRS-TLP en una muestra de pacientes que acuden a un centro de tratamiento de adicciones y los factores de riesgo identificados para dicha comorbilidad.

El artículo 2, a partir de una muestra de pacientes TLP, relaciona la impulsividad en el subgrupo de pacientes TLP con desregulación conductual y el consumo de sustancias.

El último artículo explora los síntomas psicóticos inducidos por sustancias en los pacientes TRS-TLP y su relación con la presencia de ideas paranoides transitorias o síntomas disociativos o “psicóticos-like” definidos en el criterio 9 del TLP del DSM-5.

Artículo 1:

Severity factors associated with borderline personality disorder among misusers in an outpatient sample in Spain

SHORT REPORT

Severity factors associated with borderline personality disorder among misusers in an outpatient sample in Spain

Carmen Barral^{a,b,c}, Constanza Daigre^{a,c}, Diana Bachiller^{a,b}, Natalia Calvo^b, Elena Ros-Cucurull^{a,b,c}, Beatriz Gancedo^b, Lara Grau-López^{a,b,c}, Marc Ferrer^{a,b,c}, Miguel Casas^{a,b,c}, and Carlos Roncero^{a,b,c}

^aSAPD Vall d'Hebron, Department of Psychiatry, Vall d'Hebron University Hospital-ASPB, Barcelona, Spain; ^bDepartment of Psychiatry, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ^cDepartment of Psychiatry, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT

The comorbidity between substance-use disorders and borderline personality disorder (SUD-BPD) with other psychiatric disorders has been little studied. A total of 937 drug-dependent patients were evaluated using semistructured interviews and 13.7% were SUD-BPD patients. After multivariate analysis, gender, Affective Disorder (OR 2.59), Anxiety Disorder (OR 1.90), Eating Disorders (OR 4.29), Cocaine (OR 2.16), benzodiazepine dependence (OR 1.90), early age of onset of drug consumption (OR 0.94), and dependent (OR 4.04), paranoid (OR 3.70) and antisocial personality disorders (OR 3.46) were associated with SUD-BPD. Several psychiatric comorbidities are the norm in SUD-BPD patients; therefore these patients are a challenge for clinicians.

KEYWORDS

Borderline personality disorder; dual diagnosis; substance use disorder

Introduction

The prevalence of borderline personality disorder (BPD) varies according to the population studied and the setting in which the diagnosis is made. In treatment-seeking patients with substance use disorders (SUD), recent studies have described that 14.3¹–16.5%² have BPD. In addicted patients in hospital detoxification, BPD prevalence reaches 71.7%.³ Despite this variability, the authors agree that the comorbidity between SUD and BPD is important to the clinical process.

A multicenter study found that BPD patients are at a higher risk for social problems, history of child abuse and negligence, and attention-deficit hyperactivity disorder comorbidity.¹ In the general population, a recent study reported that psychiatric disorders are more common in BPD patients than control subjects.⁴

Until now, comorbidity with other mental disorders in SUD-BPD patients has not been analyzed deeply. Identifying BPD in vulnerable populations gains relevance because early interventions have demonstrated the efficacy of BPD treatment.⁵

Considering the above, it is expected that SUD-BPD patients have more comorbidity with other psychiatric disorders. The main aim is to compare addiction-

related variables and psychiatric comorbidity between SUD-BPD and SUD without this comorbid condition.

Material and methods

Subjects and procedure

A total of 937 patients were included in the study (Figure 1). The study was approved by the Hospital Ethics Committee. All patients signed the informed consent and they received no payment for their participation in the study. Exclusion criteria were refusal to participate in psychological assessment, somatic disease at baseline examination, and low language proficiency.

The assessment instruments used were an ad-hoc questionnaire about sociodemographic and related addiction variables and the Structured Clinical Interviews for Axis I and for Axis II Disorders (SCID-I and SCID-II).

Statistical analysis

First a bivariate analysis was conducted. The Chi-square test and Student's *t*-test were used to compare SUD versus SUD-BPD patients. Then, the Bonferroni correction was applied in order to limit false associations, because

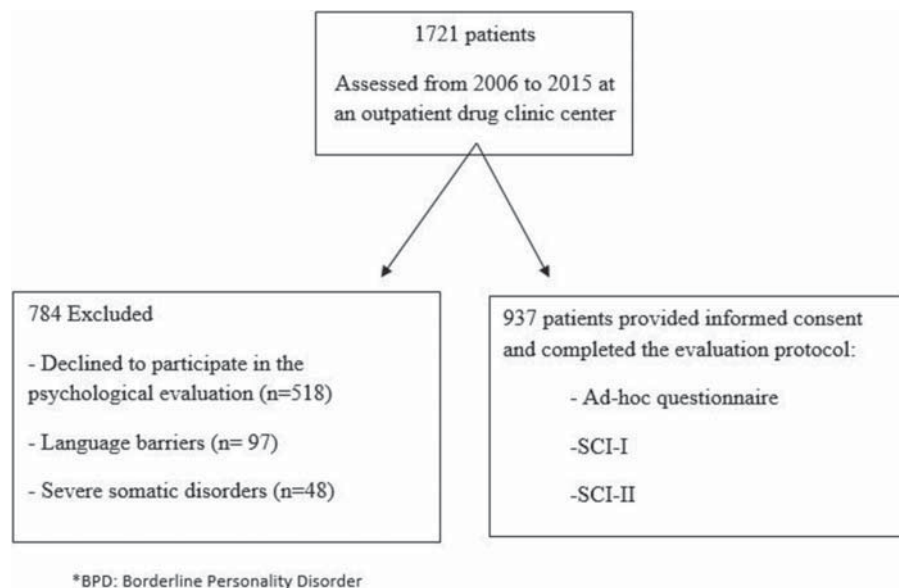


Figure 1. Study flow chart.

of the high number of variables included in the study. Finally, the variables that maintained statistical significance after the Bonferroni correction were included in a logistic regression analysis, using the stepwise method.

Results

A total of 1,721 patients started treatment and 937 completed the psychological assessment. There were no significant differences between participants and nonparticipants regarding age (37.8 ± 10.04 versus 37.2 ± 10.5 , $t = 1.24$, $p = 0.21$), age of onset of drug consumption (17.4 ± 5.8 versus 17.5 ± 5.9 , $t = 0.34$, $p = 0.737$), gender (23.7 versus 25% women, $\chi^2 = 0.392$, $p = 0.531$), or education level (45% high school or superior versus 47.2%, $\chi^2 = 0.801$, $p = 0.371$).

It was found that 13.7% ($n = 128$) met criteria for BPD. Table 1 shows results about sociodemographic features, consumption variables, and psychiatric comorbidity according to BPD. After logistic regression, the variables that were associated independently with BPD were age, gender, age of onset of drug consumption, cocaine and benzodiazepine dependence, anxiety disorder, affective disorder, and eating disorders in Axis I and dependent, paranoid, and antisocial PD.

Discussion

Despite the high prevalence of BPD among people with SUDs, comorbidity with other mental disorders in SUD-BPD patients had not been analyzed deeply. The current article compared addiction-related variables

and psychiatric comorbidity according to BPD diagnosis (13.7%). Severity factors described as comorbidity with affective, anxiety, or eating disorders were significantly more frequent in people with SUD-BPD. More comorbidity with other personality disorders, such as antisocial, paranoid, and dependent, was found. In SUD-BPD patients, comorbidity with other mental disorders is common. Considering the results, having multiple psychiatric comorbidities is a risk factor for BPD diagnosis in SUD patients. Clinicians should be aware of early diagnosis of BPD⁵ and the need of specific treatment strategies in this high-risk population.

Regarding demographic differences, there were significantly more women in the SUD-BPD group. This confirms the overrepresentation of women with BPD¹ and adds that it also happens in SUD patients. In addition, SUD-BPD patients were younger and they started substance consumption earlier, probably related to BPD debut in adolescent age.⁶ Therefore, in women and younger consumers, identification programs and treatment are critical in order to prevent more severe cases of BPD.⁵

Another interesting finding is that cocaine and benzodiazepines were the substances most closely associated to BPD. A similar study found that the primary substance in SUD-BPD patients was more likely to be illicit drugs and less likely to be alcohol.¹ This is consistent with the current results, where alcohol dependence was not associated with a higher risk of SUD-BPD. In regard to benzodiazepines, the sedative effects could be sought by these patients in

Table 1. Comparison of sociodemographic features, drug consumption variables, and psychiatric comorbidity according to borderline personality disorder.

	Total SUD (n = 937) Mean or %	BPD (n = 13.7%) Mean or %	No BPD (n = 86.3%) Mean or %	t / χ^2	p
Age (years)	37.83 ± 10.05	34 ± 7.75	38.44 ± 10.25	5.7	0.0001 ^{a,b}
Gender (women)	23.5	43.8	20.3	33.90	0.0001 ^{a,b}
Marital state (single)	43.1	41.5	43.4	0.154	0.703
Education level (high school or superior)	47.2	39.7	48.4	3.17	0.075
Employed state (unemployed)	71.9	82.9	70.1	8.64	0.003
Age of onset of dependence	21.72 ± 8.5	19 ± 6.02	22 ± 8.8	-4.883	0.0001 ^a
Age of onset of drug consumption	17 ± 5.8	15 ± 3.5	17 ± 6.08	-4.763	0.0001 ^{a,b}
Polydrug (> or more 3 dependence)	25.1	39.2	22.8	14.72	0.0001 ^a
Cocaine	63.1	80.5	60.3	18.57	0.0001 ^{a,b}
Alcohol	53.1	45.9	54.2	2.93	0.087
Opiate	20	22.8	19.5	0.693	0.405
Cannabis	32.1	46.3	29.8	13.28	0.0001 ^a
Amphetamines	4.7	9.8	3.9	8.23	0.004 ^a
Hallucinogens	2.5	4.1	2.2	1.57	0.210
Benzodiazepines	12.2	24.6	10.3	20.04	0.0001 ^{a,b}
Axis I no SUD	56.4	78.2	52.9	27.92	0.0001 ^a
Anxiety disorder	25.2	40.2	22.8	16.83	0.0001 ^{a,b}
Affective disorders	46.2	68.4	42.5	26.39	0.0001 ^{a,b}
Psychotic disorders	4.9	4.2	5	0.15	0.699
Eating disorders	3.7	13	2.2	34.32	0.0001 ^{a,b}
Avoidant personality disorder	4.9	10.2	4	8.86	0.003
Obsessive personality disorder	3.9	7	3.4	3.85	0.049
Dependent personality disorder	1.7	7.8	0.8	32.14	0.0001 ^{a,b}
Paranoid personality disorder	5.9	16.4	4.2	29.93	0.0001 ^{a,b}
Schizoid personality disorder	1.6	2.3	1.5	0.47	0.491
Schizotypal personality disorder	1.8	4.7	1.4	6.26	0.10
Histrionic personality disorder	1.7	3.1	1.5	1.67	0.195
Narcissistic personality disorder	1.7	4.7	1.3	7.58	0.006
Antisocial personality disorder	18.2	38.3	15.1	39.87	0.0001 ^{a,a}

SUD: substance use disorder; BPD: borderline personality disorder; SD: standard deviation.

^aVariables that maintained statistical significance after Bonferroni correction and were included in multivariate analyses.

^bThe result is statistically significant after multivariate analysis.

order to control their impulsivity, and stimulants could be used to alleviate affective instability.⁷ Although several studies have tried to identify a consumption profile to associate with BPD, there are no conclusive results; it has been proposed that there are no consumption patterns associated with psychiatric conditions.

It was found that 13.7% of people with SUD have BPD, which is consistent with other studies.^{1,2} Several theories have tried to explain the complex coexistence of both disorders. An interesting approach identifies personality traits, including affective instability, impulsivity, and interpersonal instability, as a common risk factor for BPD and SUD.⁸ Other authors understand substance consumption as self-injurious behavior, like other health-compromising behaviors, including risky sexual behavior and binge eating.⁹ At a neurological level it is possible to identify some common risk factors addictions and impulsivity symptoms that are core symptoms of BPD.¹⁰

This is a descriptive study and no causal relationship can be established. Outpatients were included in

the study; it is expected that they will have more severe consumption and psychiatric comorbidity than substance users not seeking treatment. Another limitation is that the new DSM-5 diagnostic criteria have not been considered. More severe addictions, according to the DSM-5, could probably have more psychiatric comorbidity, but this issue should be analyzed separately. Another aspect is the probable overlapping of symptoms; follow-up studies are needed to analyze the stability of these diagnoses over time and without the substance effects.

Despite these limitations, the current study employed a broad sample of SUD patients who were systematically evaluated and the findings show the clinical practice in outpatient settings. Early diagnosis and intervention with SUD-BPD patients should be a major goal for clinicians.

Funding

There are no external funding sources. The authors have also noted that patients received no payment for their participation in the study.

References

1. Wapp M, van de Glind G, van Emmerik-van Oortmersen K, Dom G, Verspreet S, Carpentier PJ, Ramos-Quiroga JA, Skutle A, Bu ET, Franck J, Konstenius M, Kaye S, Demetrovics Z, Barta C, Fatséas M, Auriacombe M, Johnson B, Faraone SV, Levin FR, Allsop S, Carruthers S, Schoevers RA, Koeter MW, van den Brink W, Moggi F. Risk factors for borderline personality disorder in treatment seeking patients with a substance use disorder: an international multicenter study. *Eur Addict Res* 2015; 21:188–94.
2. Trull TJ, Sher KJ, Minks-Brown C, Durbin J, Burr R. Borderline personality disorder and substance use disorders: a review and integration. *Clin Psychol Rev* 2000; 20:235–53.
3. Van Horn DH, Frank AF. Substance-use situations and abstinence predictions in substance abusers with and without personality disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24:395–404.
4. Shen CC, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Chen PM, Hu YH. Risk stratification for the early diagnosis of borderline personality disorder using psychiatric co-morbidities. *Early Intervention Psych* 2016. doi:10.1111/eip.12364
5. Barrett EL, Newton NC, Teesson M, Slade T, Conrod PJ. Adapting the personality-targeted prevention program to prevent substance use and associated harms among high-risk Australian adolescents. *Early Intervention Psych* 2015; 9:308–15.
6. Tomko RL, Trull TJ, Wood PK, Sher KJ. Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *J Personality Disorders* 2014; 28:734–50.
7. Trull TJ, Sher KJ, Minks-Brown C, Durbin J, Burr R. Borderline personality disorder and substance use disorders: a review and integration. *Clin Psychol Rev* 2000; 20:235–53.
8. Bornovalova MA, Levy R, Gratz KL, Lejuez CW. Understanding the heterogeneity of BPD symptoms through latent class analysis: initial results and clinical correlates among inner-city substance users. *Psychol Assess* 2010; 22:233–45.
9. Tragesser SL, Jones RE, Robinson RJ, Stutler A, Stewart A. Borderline personality disorder features and risk for prescription opioid use disorders. *J Personality Disorders* 2013; 27:427–41.
10. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* 2016; 374:363–71.

Artículo 2:

Impulsive clinical profile of Borderline Personality Disorder with comorbid Substance Use Disorder.

Natalia Calvo¹
Sergi Valero²
Marc Ferrer¹
Carmen Barral³
Miguel Casas¹

Impulsive clinical profile of Borderline Personality Disorder with comorbid Substance Use Disorder

¹Psychiatry Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. CIBERSAM. Barcelona, Spain. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

²Psychiatry Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. CIBERSAM. Barcelona, Spain. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Institut de Recerca. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

³CAS Vall d'Hebrón. Psychiatry Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. CIBERSAM. Barcelona, Spain. Psychiatry and Legal Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Introduction. Borderline Personality Disorder (BPD) is one of the Personality Disorder most frequently associated with Substance Use Disorder (SUD). According to different models, the Behavioral dysregulation-BPD subgroup has a higher prevalence of SUD and certain impulsivity behaviors than the other two subgroups.

Methods. Out of 156 BPD patients, 47 were in the Behavioral dysregulation-BPD subgroup, 55 in Affective dysregulation, and 54 in Disturbed relatedness. All patients completed the SCID-II for DSM-IV Axis II Disorders, SCID-I for DSM-IV Axis I Disorders, Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) and Revised Diagnostic Interview for Borderlines (DIB-R).

Results. In the comparison of the BPD subgroups, Behavioral dysregulation showed significantly more prevalence of SUD (alcohol and cocaine), and tendency for anxiolytics, higher impulsivity (DIB-R, but none in BIS-11), and higher number of suicide attempts and psychiatric admissions, although these was not significant in comparison with the other subgroups.

Conclusions. This should be especially useful in the discrimination of BPD patients for different therapeutic approaches and prognoses.

Keywords: Borderline Personality Disorder, Substance Use Disorder, Clinical profile, Impulsivity, Comorbidity

Actas Esp Psiquiatr 2016;44(4):145-52

Perfil clínico de impulsividad en el Trastorno Límite de Personalidad con Trastorno de Uso por Sustancias comórbido

Introducción. El Trastorno Límite de Personalidad (TLP) es uno de los Trastornos de Personalidad (TP) más frecuentemente asociado con el Trastorno por Uso de Sustancias (TUS). De acuerdo con diferentes modelos, el subtipo TLP-Desregulación conductual tiene mayor prevalencia de TUS y de ciertas conductas de impulsividad que los otros dos subgrupos.

Método. De un total de 156 pacientes TLP, 47 eran del subgrupo Desregulación conductual, 55 de Desregulación afectiva, y 54 de Alteración relacional. Todos los pacientes completaron SCID-II para los trastornos del Eje II del DSM-IV, SCID-I para los trastornos del Eje I, Escala Impulsividad de Barratt (BIS-11) y la Entrevista Diagnóstica Revisada para Límites (DIB-R).

Resultados. En la comparación entre los subgrupos TLP, Desregulación conductual mostraba prevalencia significativamente mayor de TUS (alcohol y cocaína), y tendencia a ansiolíticos, mayor impulsividad (DIB-R, pero no en BIS-11) y un mayor número de tentativas de suicidio e ingresos psiquiátricos, aunque éstos no eran estadísticamente significativos en comparación con los otros subgrupos.

Conclusiones. Estos resultados deberían ser especialmente útiles en la discriminación de pacientes TLP en relación al pronóstico y a los diferentes abordajes terapéuticos.

Palabras clave: Trastorno Límite de Personalidad, Trastorno por Uso de Sustancias, Perfil clínico, Impulsividad, Comorbilidad

Correspondence:
Natalia Calvo, PhD, Clinical Psychologist
Psychiatry Department
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona, Spain
Tel.: 0034 934894295
E-mail: nacalvo@vhebron.net

INTRODUCTION

Since the publication of the multiaxial diagnostic system in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III (DSM-III)¹, in which Personality Disorders (PD) are placed on Axis II, until the present, interest in the study of the comorbidity between PD and Substance Use Disorder (SUD) has been growing. This is one of the most common forms of dual diagnosis in routine clinical practice². However, it is currently very difficult to obtain reliable diagnoses and, consequently, to perform appropriate therapeutic interventions. This situation has led clinicians and researchers to study PD and SUD comorbidity both in clinical³⁻⁵ and non-clinical samples^{2,6-9}.

Previously published results report that Borderline Personality Disorder (BPD) is one of the PD with the highest association with SUD, with an estimated average prevalence of 50%^{5,10-14}. Zanarini et al.¹⁴ reported that between 23 and 84% of BPD patients (mean=65.1%) met criteria for alcohol-related SUD, and between 19 and 87% (mean=47%) for SUD related to other substances. These data are consistent with those published by Walter et al.¹⁵ (2009), who described a prevalence of comorbid SUD of over 50% in a psychiatric sample of BPD patients, whereas in non-BPD patients, it was about 35%. Also, some studies, such as that of Feske et al.¹⁰, have indicated that the association between BPD and SUD in a psychiatric sample of women could result in a more torpid evolution and prognosis, based on a more severe drug abuse pattern, a higher number of self-destructive behaviors, and more suicide attempts.

This remarkable association between BPD-SUD, not explicable solely by random or measurement causes or by overlapping diagnostic criteria (evident in psychiatric classifications), has led some authors to propose some etiological explanatory models^{13,16-19}. Siever and Davis¹⁸ considered BPD and SUD as parts of a common underlying disorder related to a biologically determined lack of impulse control. Subsequently, several authors have suggested the existence of common underlying etiologic factors of vulnerability to further development and crystallization of BPD and/or SUD, with impulsivity and emotional dysregulation being the most replicated^{13,15,16,19-21}.

On the other hand, BPD is considered a heterogeneous and complex diagnostic category^{22,23}. Among the different approaches to a better understanding of this complexity, the research lines of the distinction of different components underlying the BPD construct must be highlighted^{17,24,25}. Their differential expression could shape different clinical patterns of borderline personality^{14,17,24,25}. The existence of possible clinical BPD subgroups based on clinical observation^{14,26} and as a result of statistical techniques like Latent Class Analysis (LCA)¹⁷ has been proposed. Further-

more, some investigators have subjected DSM criteria for BPD to statistical procedures, such as exploratory factorial analysis (EFA) and confirmatory factorial analysis (CFA) in an attempt to clarify the latent symptom structure. Different models have emerged from these analyses, with a 3-factor model that considers three underlying BPD factors called Disturbed relatedness, Affective dysregulation and Behavioral dysregulation being the most widely accepted^{25,27-29}. The first factor, Disturbed relatedness loaded on DSM-IV³⁰ criteria for BPD: unstable and intense interpersonal relationships (2nd criterion), identity disturbance (3rd criterion), chronic feelings of emptiness (7th criterion), and transient, stress-related paranoid ideation, delusions or severe dissociative symptoms (9th criterion). The second factor, Affective dysregulation: affective instability due to a marked reactivity of mood (6th criterion), inappropriate anger (8th criterion), and frantic efforts to avoid real or imagined abandonment (1st criterion). Behavioral dysregulation is the third factor: impulsivity in at least two areas that are potentially self-damaging (4th criterion), and recurrent suicidal or self-mutilation behaviors (5th criterion). According to this model, BPD could present different clinical profiles with related comorbidity patterns depending on the predominance of one of the three components^{31,32}. Despite the growing body of scientific evidence to modify the diagnostic criteria of DSM-IV³³ (APA, 1994)³⁰, the final version of the fifth edition of the DSM³⁴ maintains the same polythetic diagnostic system as the previous edition.

Given that the relationship between BPD and SUD could be due to a common underlying etiologic factor in vulnerability to suffer from impaired impulse control, the main objective of this study was to analyze whether a subgroup of BPD patients characterized by predominant Behavioral dysregulation component have a higher prevalence of SUD than those characterized by dominance of Affective dysregulation and Disturbed relatedness components. The hypothesis is that the BPD subgroup characterized by the predominance of Behavioral dysregulation will exhibit a higher prevalence of comorbid disorders and certain impulsive behaviors.

METHODOLOGY

Participants

This is an observational, cross-sectional study that includes a total number of 156 outpatients diagnosed BPD according to DSM-IV criteria, who had been consecutively referred to our BPD program at the General University Hospital in Barcelona (Spain). 107 patients (68.6%) were women. The average age of subjects was 27.08 years ($SD=7.3$). Inclusion criteria in the study were older than 18

years of age, with a least average intelligence, having no current diagnosis of schizophrenia, bipolar I disorder, or active substance dependence disorder, and not suffering from any organic condition that might be associated with the development of psychiatric symptoms.

Measures

The Spanish version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-II)³⁵ was administered to assess of BPD and others PD according to DSM-IV/DSM5 criteria. To determine the possible lifetime presence of SUD and the other comorbid disorders in Axis I, the Spanish version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)³⁶ was used.

Impulsivity was explored with the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)³⁷, Spanish version³⁸. This self-report BIS-11 provides a total score and three subscales for impulse control measure: Cognitive impulsivity, Motor impulsivity, and Non-planning impulsivity.

Also, the impulsivity was assessed using the corresponding subscale of the Revised Diagnostic Interview for Borderlines (DIB-R)³⁹, Spanish version⁴⁰. This subscale contains a score of Impulsive Behaviors Area (range 0-10), and a score of Impulsive Behaviors Scale (from 0 to 3). It was used to assess the presence and severity of symptoms of impulsivity in BPD (substance abuse/dependence, sexual deviance, self-harm, suicide attempts or/and threats, and other impulsivity patterns).

Finally, psychopathological severity was assessed during the first screening interview through the clinical variables of suicide attempts, self-harm behaviors, and psychiatric emergency admissions and confirmed by previous medical reports. When patient's information was not confirmed by medical reports, it was not considered for the analyses. This strategy was chosen to increase the reliability of the data.

Procedure

The psychopathological evaluation was carried out in four diagnostic interviews performed by a psychiatrist and clinical psychologist trained in diagnosis of BPD. The first clinical interview was conducted by a psychiatrist to confirm BPD clinical diagnosis according to DSM-IV criteria and the fulfillment of inclusion criteria and to record clinical and socio-demographic data the absence of exclusion criteria. Later, clinical psychologist experienced in BPD and in the use of the different instruments performed three interviews on three different days to administer SCID-II, SCID-I and DIB-R. Finally, self-report BIS-11 was collected during the third interview. Written informed consent was obtained from all

the participants before they entered the study. The study was approved by the hospital Ethical Committee.

Statistical Analyses

The main independent factor of analysis in this study was the three BPD subgroups. The three groups of analysis were obtained using the same method as in a previous study with confirmatory factorial analyses (CFA) (for more details see Andi3n et al.²⁸, and Calvo et al.³¹). The 156 subjects who were classified in this previous study were included in the present study: 47 in the Behavioral dysregulation-BPD subgroup, 55 in Affective dysregulation, and 54 in Disturbed relatedness. These three groups constituted the main independent factor. When categorical variables were analyzed, as in the case of Axis I diagnoses, Pearson Chi Square was executed. For quantitative variables, as in the case of BIS-11, analysis of variance was considered.

RESULTS

Descriptive characteristics of the total BPD sample and from the different BPD subgroups characterized by the different components -Behavioral dysregulation, Affective dysregulation and Disturbed relatedness- are reported in Table 1. Data indicate that 76% (n=117) of the total sample were single. Of the patients, 42.8% (n=65) had reached a level equivalent to graduate school studies, whereas only 10.5% (n=16) had university studies or were in university. Regarding occupation, 38.8% (n=59) of the patients were occupationally active, whereas 42.8% (n=65) were inactive (unemployed, or on sick leave). No significant differences between subgroups were observed regarding sociodemographic variables (see Table 1).

Analyzing the differences in Axis I comorbidity between the BPD subgroups, SUD was only significantly more prevalent in the Behavioral dysregulation (63.8%) group compared to the Affective dysregulation (34.5%) and the Disturbed relatedness (37%) groups [$\chi^2(2)=10.54, p=.005$]. Regarding the specific abused substance, the highest prevalence for all substances was observed in the Behavioral dysregulation group, which was significant for alcohol [$\chi^2(2)=7.74, p=.021$] and cocaine [$\chi^2(2)=11.22, p=.004$]. Higher frequency was observed for and anxiolytics in this subgroup, but it was not significant [$\chi^2(2)=5.94, p=.051$] (see Table 2). No differences were observed between the different groups for other Axis I disorders. Only anxiety disorders were more strongly associated with Disturbed relatedness-BPD, but the differences were not statistically significant [$\chi^2(2)=4.18, p=.124$] (Table 2).

The differences between the BPD subgroups in impulsivity, as measured by the BIS-11 and the DIB-R, are presented in

Table 1	Sociodemographic characteristics (n=156)								
	Behavioral Dysregulation - BPD (n=47)		Affective Dysregulation - BPD (n=55)		Disturbed Relatedness - BPD (n=54)		F	df	p
	mean	(SD)	mean	(SD)	mean	(SD)			
Age	27.87	(7.25)	26.07	(7.77)	27.30	(6.88)	0.818	2	0.443
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	χ^2	df	p
Gender							0.24	2	0.888
Female	66	(31)	69.1	(38)	70.4	(38)			
Civil Status							3.17	4	0.530
Single	72.3	(34)	75.9	(41)	79.2	(42)			
Married or w. partner	21.3	(10)	14.8	(8)	9.4	(5)			
Level Education							8.49	10	0.581
Primary	47.8	(22)	41.5	(22)	39.6	(21)			
Secondary	34.8	(16)	47.2	(25)	41.5	(22)			
High (University)	8.7	(4)	5.7	(3)	17	(9)			
Work Status							9.09	12	0.695
Unemployed/disability leave	52.2	(24)	37.1	(20)	40.4	(21)			
Employed	39.1	(18)	38.9	(21)	38.5	(20)			

Table 2	Comorbidity total sample and subgroup BPD in Axis I with SCID-I								
	Behavioral Dysregulation BPD (n=47)		Affective Dysregulation BPD (n=55)		Disturbed Relatedness BPD (n=54)		χ^2	df	p
	%	(n)	%	(n)	%	(n)			
Mood disorders	38.3	(18)	23.6	(13)	37	(20)	3.18	2	0.203
Anxiety disorders	51.1	(24)	38.2	(21)	57.4	(31)	4.18	2	0.124
Eating disorders	14.9	(7)	12.7	(7)	16.7	(9)	0.34	2	0.845
ADHD	31.6	(12)	34.1	(15)	35.3	(18)	0.14	2	0.934
SUD	63.8	(30)	34.5	(19)	37	(20)	10.54	2	0.005
Alcohol	40.4	(19)	20	(11)	18.5	(10)	7.74	2	0.021
Cannabis	40.4	(19)	25.5	(14)	27.8	(15)	3.01	2	0.222
Cocaine	36.2	(17)	12.7	(7)	13	(7)	11.22	2	0.004
Anxiolytics	10.6	(5)	1.8	(1)	1.9	(1)	5.94	2	0.051

Boldface = p < 0.05
 ADHD: Attention deficit/hyperactivity disorder; SUD: Substance use disorder

Table 3. No differences between the BPD subgroups in impulsivity scores on any BIS-11 scale were found. However, significant differences in scores on the Impulsivity subscale of

the DIB-R were found. The patients of the Behavioral dysregulation subgroup obtained higher and significant values both in the impulsivity area [F (2)=6.70, p=.002] and on

Table 3 Impulsivity and severity in subgroup BPD

	Behavioral Dysregulation BPD		Affective Dysregulation BPD		Disturbed Relatedness BPD		F	df	p
	mean	(SD)	mean	(SD)	mean	(SD)			
<i>Impulsivity</i>									
BIS-11									
Cognitive impulsivity	18.7	(4.87)	18.1	(5.26)	19.4	(5.71)	0.70	2	0.489
Motor impulsivity	23.5	(8.36)	23.8	(9.14)	23.1	(8.17)	0.08	2	0.926
Non-planning impulsivity	26.5	(7.45)	24.0	(8.01)	23.4	(7.34)	1.89	2	0.154
Total score	68.6	(16.44)	65.7	(17.08)	65.3	(15.37)	0.53	2	0.593
DIB-R									
Area impulsivity	4.54	(2.18)	4	(2.35)	3.02	(1.73)	6.70	2	0.002
Scale impulsivity	1.65	(1.12)	1.14	(1.19)	0.83	(1.08)	6.99	2	0.001
<i>Severity</i>	%	(n)	%	(n)	%	(n)	χ^2	df	p
Suicide Attempts							6.69	4	0.153
General presence*	56.6	(26)	41.2	(21)	35.8	(19)			
Number $\geq 2^{**}$	45.7	(21)	27.5	(14)	22.6	(12)			
Self-harm behaviors							3.31	4	0.507
General presence*	50	(23)	54.9	(28)	37.7	(20)			
Number $\geq 2^{**}$	41.3	(19)	45.1	(23)	30.2	(16)			
Psychiatric admittances							3.85	4	0.427
General presence*	36.9	(17)	33.3	(17)	22.6	(12)			
Number $\geq 2^{**}$	21.7	(10)	13.7	(7)	11.3	(6)			

Boldface = $p < .05$

* General presence: Presence in general of suicide attempts, self-harm behaviors or psychiatric admittances

** Number ≥ 2 : Number equal to or higher than 2.

BIS-1: Barratt Impulsiveness Scale self-report; DIB-R: Diagnostic Interview for Borderlines-Revised.

the impulsivity scale DIB-R [$F(2)=6.99, p=.001$] in comparison with the other two subgroups.

Our results also showed a higher number of suicide attempts and psychiatric admissions for the Behavioral dysregulation subgroup, and more self-harm behaviors in the Affective dysregulation subgroup, but it was not significant in comparison with the other subgroups (see Table 3).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

As frequently stated, BPD is one of the most heterogeneous diagnostic constructs, considering the high comorbidity of a large diversity of Axis I disorders. Our study aimed to explore whether the Behavioral dysregulation subgroup had a greater association with the Substance use disorder (SUD) compared to two other subgroups, and we analyzed

whether this association represents more proneness to impulsivity. Our patients, who were characterized by predominance of the Behavioral dysregulation-BPD component, showed higher comorbidity with SUD, specifically, greater use of alcohol and cocaine, and a greater tendency to abuse anxiolytics. These Behavioral dysregulation BPD-SUD patients also showed more impulsivity according to the results obtained in the subscale DIB-R interview (substance abuse and severity behaviors). However, although historically the BIS-11 has been widely used in clinical studies to investigate impulsivity in BPD^{16,41,42}, in our study, it did not differentiate the three subgroups in impulsivity. Although these results seem to be more closely related to the lack of a clear definition of impulsivity¹⁶, unfortunately there are currently no previous studies analyzing the BIS-11 self-report scores in BPD subgroups to compare our data. Finally, our Behavioral dysregulation subgroup with comorbid SUD is characterized by a greater tendency to carry out suicide attempts and by more psychiatric admissions, associated with impulsivity in

BPD, but this tendency was not statistically significant. According to our data, the relation between BPD and SUD should be investigated in more detail, and the experimental or neurological measures and biological markers, such as decision-making or reflection impulsivity in gambling, or planning tasks and tasks testing motivational impulse control, such as gratification delay, should be examined in BPD patients^{15,43}.

Interestingly, the other two BPD subgroups, patients characterized by Affective dysregulation factor or Disturbed relatedness did not present so clearly differentiated clinical characteristics. Only Disturbed relatedness-BPD exhibited a higher frequency with anxiety disorders, and Affective dysregulation-BPD presented a higher rate than the other BPD subgroups of self-harm behaviors, but neither one was significant. So, it seems that the patients classified in these two subgroups are more similar and have a clinical profile with less impulsivity, as we noted in an earlier study of our group³¹.

Therefore, our findings indicate the existence of clinical differences in function of the presence of SUD and impulsivity in patients depending on the BPD subgroup. According to the literature^{21,44,45}, this should be especially useful in the discrimination of BPD patients. In this sense, the study of Trull et al.²¹ (2004) indicated that patients with BPD and SUD show higher levels of impulsivity and have a higher tendency towards behavioral dyscontrol and self-destructive behaviors than patients with either disorder alone. In this sense, our results lead us to suggest the possible existence of a Behavioral dysregulation - BPD subgroup in which impulsivity may be a vulnerability factor to promote the development of a clinical profile in which SUD would have a significant presence. This is consistent with the works of some authors advocating that impulsivity is one of the core features underlying BPD^{13,16,18,20,44}. Future studies should consider whether there is a causal link between impulsivity and Behavioral dysregulation-BPD that can better explain the significant association found in our work, and should examine whether the two other subtypes of BPD -Affective Dysregulation and Disturbed relatedness- show any other predisposition or combination of subjacent traits.

This study has several limitations. First, this is an exploratory study using a limited-size sample size, thus limiting statistical power. Second, the setting of the patients evaluated is an outpatient unit of BPD. Further studies should be performed in larger samples and in other groups of BPD patients, or with patients who are inpatients in a drug addiction unit, in order to confirm and generalize the results obtained in this study. Third, the assessment tools of impulsivity administered are controversy. The contribution of the impulsivity trait to the development of BPD subtypes and the possible connections with impulsivity traits needs to be systematically assessed in future. Finally, BPD comorbidi-

ty has not been studied with other PDs, and more specifically with SUD. Future research should explore possible associations between BPD subgroups, SUD, and other PDs that could explain some of the results obtained.

In conclusion, our findings suggest that, from a clinical perspective, the recognition of BPD subgroups based on the predominance of a specific component of psychopathology may help to understand the existence of certain clinical patterns within a unique heterogeneous category. The contribution and novelty of our work is that the patients characterized by a differential clinical profile of Behavioral dysregulation-BPD and SUD would require quick identification, and a more accurate diagnosis and therapeutic approach of greater intensity, allowing these patients to manage and reduce the impulsivity and the severity of their behavior. This could be of great relevance in prognosis and treatment. It may help clinicians and researchers to clarify the study of BPD, as it may require completely different therapeutic approaches and, therefore, BPD may also have different prognoses.

ACKNOWLEDGEMENTS

Financial support was provided by public funds from Department of Mental Health and Addictions (Government of Catalonia, Health Department) and grants from the Obra Social - Fundació "la Caixa".

CONFLICT OF INTEREST

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th edition (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1980.
2. Trull TJ, Jahng S, Tomko RL, Wood PK, Sher, KJ. Revised NESARC personality disorder diagnoses: Gender, prevalence and comorbidity with substance dependence disorders. *J Personal Disord.* 2010;24(4):412-26.
3. Skodol AE, Oldham JM, Gallaher PE. Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *Am J Psychiatry.* 1999;156(5):733-9.
4. Verheul R, van den Brink W, Hartgers C. Prevalence of personality disorders among alcoholics and drugs addicts: An overview. *Eur Addict Res.* 1995;1:166-77.
5. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AM, Trikha A, Levin A, et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 1998;155(12):1733-9.
6. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV Drug abuse and dependence in the United States. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:566-76.
7. Fenton MC, Keyes K, Geier T, Greenstein E, Skodol A, Krueger B, et al. Psychiatric comorbidity and the persistence of drug use disorder in the United States. *Addiction.* 2011;107:599-609.

8. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan J, Pickering RP. Co-occurrence of 12-month Alcohol and Drug Use Disorders and Personality Disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:361-8.
9. Hasin D, Kilcoyne B. Comorbidity of psychiatric and substance use disorders in the United States: current issues and findings from the NESARC. *Curr Opin Psychiatr*. 2012;25(3):165-71.
10. Feske U, Tarter RE, Kirisci L, Pulkonis PA. Borderline Personality and substance use in women. *Am J Addict*. 2006;15:131-7.
11. McGlashan TH, Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, et al. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: Baseline Axis I/II and II/II diagnostic co-occurrence. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102:256-64.
12. Ross S, Dermatis H, Levounis P, Galanter M. A comparison between diagnosed inpatients with and without Axis II comorbidity and the relationship to treatment outcome. *Am J Drug Alcohol Ab*. 2003;29(2):263-79.
13. Trull TJ, Sher KJ, Minks-Brown C, Durbin J, Burr R. Borderline personality disorder and substance use disorders: A review and integration. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(2):235-53.
14. Zanarini MC, Frankenburg FR, Weingeroff JL, Reich B, Fitzmaurice GM, Weiss RD. The course of substance use disorders in patients with borderline personality disorder and Axis II comparison subjects: A 10-year follow-up study. *Addiction*. 2011; 106(2): 342-8.
15. Walter M, Gunderson JG, Zanarini MC, Sanislow CA, Grilo CM, McGlashan TH, et al. New onsets of substance use disorders in borderline personality disorder over seven years of follow-ups: Findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Addiction*. 2009;104(1):97-103.
16. Bornoalova MA, Lejuez CW, Daughters SB, Rosenthal MZ, Lynch TR. Impulsivity as a common process across borderline personality and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2005; 25:790-812.
17. Bornoalova MA, Levy R, Gratz KL, Lejuez CW. Understanding the heterogeneity of BPD symptoms through latent class analysis: Initial results and clinical correlates among inner-city substance users. *Psychol Assessment*. 2010;22(2):233-45.
18. Siever LJ, Davis KL. A psychobiological perspective on personality disorders. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1647-58.
19. Stepp SD, Trull TJ, Sher KJ. Borderline personality features predict alcohol use problems. *J Personal Disord*. 2005;19(6):711-22.
20. Crowell SE, Beauchaine TP, Linehan MM. A biosocial developmental model of Borderline Personality: Elaborating and extending Linehan's theory. *Psychol Bull*. 2009;135(3):495-510.
21. Trull TJ, Waudby CJ, Sher KJ. Alcohol, tobacco, and drug use disorders and personality disorder symptoms. *Exp Clin Psychopharm*. 2004;12(1):65-75.
22. Chmielewski M, Bagby RM, Quilty LC, Paxton R, McGee SA. A (Re)-Evaluation of the symptom structure of Borderline Personality Disorder. *Can J Psychiatr*. 2011;56(9):530-9.
23. Lenzenweger MF, Clarkin JF, Yeomans FE, Kernberg OF, Levy KN. Refining the borderline personality disorder phenotype through finite mixture modeling: Implications for classification. *J Personal Disord*. 2008;22:313-31.
24. Clifton A, Pulkonis PA. Evidence for a single latent class of diagnostic and statistical manual of mental disorders borderline personality pathology. *Compr Psychiatry*. 2007;48:70-8.
25. Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG, et al. Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for Borderline personality disorder: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):284-90.
26. Oldham JM. Borderline personality disorder and suicidality. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):20-6.
27. Andi3n O, Ferrer M, Gancedo B, Calvo N, Barral C, Torrubia R, et al. Confirmatory factor analysis of borderline personality disorder symptoms based on two different interviews: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorder and the Revised Diagnostic Interview for Borderlines. *Psychiatry Res*. 2011;190:304-8.
28. Calvo N, Andi3n O, Gancedo B, Ferrer M, Barral C, DiGenova A, et al. Borderline Personality Disorder (BPD) diagnosis with the self-report Personality Diagnostic Questionnaire-4+(PDQ-4+): Confirmation of the 3-factor structure. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(2):57-67.
29. Sanislow CA, Grilo CM, McGlashan TH. Factor analysis of the DSM-II-R borderline personality disorder criteria in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1629-33.
30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition - revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: Author; 1994.
31. Andi3n O, Ferrer M, Calvo N, Gancedo B, Barral C, DiGenova A, et al. Exploring the clinical validity of borderline personality disorder components. *Compr Psychiatry*. 2013;54:34-40.
32. Ferrer M, Andi3n O, Matal3 J, Valero S, Navarro JA, Ramos-Quiroga JA, et al. Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity disorder in Borderline patients defines an impulsive subtype of Borderline personality disorder. *J Personal Disord*. 2010;24(6):812-22.
33. Gunderson JG. Revising the borderline diagnosis for DSM-V. An alternative proposal. *J Personal Disord*. 2010;24:694-708.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition (DSM-5). Washington, DC: Author; 2013.
35. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II)*. New York: American Psychiatric Press; 1999.
36. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*. New York: American Psychiatric Press; 1997.
37. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychology*. 1995;51:768-74.
38. Oquendo MA, Baca-Garcia E, Graver R, Morales M, Montalb3n V, Mann JJ. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale. *Eur J Psychiatr*. 2001;15:147-55.
39. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. The Revised Diagnostic Interview for Borderlines: Discriminating borderline personality disorders from other Axis II disorders. *J Personal Disord*. 1989;3:10-8.
40. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, 3lvarez E, et al. Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R). *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:293-8.
41. Jacob GA, Gutz L, Bader K, Lieb K, T3scher O, Stahl C. Impulsivity in borderline personality disorder: Impairment in self-report measures, but not behavioral inhibition. *Psychopathology*. 2010; 43:180-8.
42. Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The borderline diagnosis I: Biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatr*. 2002;51:951-63.
43. McCloskey MS, Lee R, Berman ME, Noblett KL, Coccaro EF. The relationship between impulsive verbal aggression and intermittent explosive disorder. *Aggressive Behav*. 2008;34:51-60.
44. Sebastian A, Jacob G, Lieb K, T3scher O. Impulsivity in borderline personality disorder: A matter of disturbed impulsive control or a facet of emotional dysregulation? *Curr Psychiatry Rep*.

2013;15(2):339.

45. Wedig MM, Silverman MH, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G, Zanarini MC. Predictors of suicide attempts in

patients with borderline personality disorders over 16 years of prospective follow-up. *Psychol Med.* 2012;42(11):2395-404.

Artículo 3:

Substance-induced psychotic symptoms in Borderline Personality Disorder among substance use disorder sample in Spain.



Substance-induced psychotic symptoms in Borderline Personality Disorder among substance use disorder samples in Spain

Carmen Barral^{a,b,c,*}, Laia Rodríguez-Cintas^a, Lara Grau-López^{a,b,c}, Constanza Daigre^a, Elena Ros-Cucurull^{a,b,c}, Natalia Calvo^{a,b,c}, Marc Ferrer^{a,b,c}, Carlos Roncero^{a,b,c}

^a Addition and Dual Diagnosis Unit, Department of Psychiatry, Vall d'Hebron University Hospital-ASPB, Barcelona, Spain

^b Department of Psychiatry, Vall d'Hebron University Hospital, CIBERSAM, Barcelona, Spain

^c Department of Psychiatry, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain

A B S T R A C T

Substance-induced psychosis (SIP) is frequent in substance use disorder patients. However, little is known about the presence of SIP in Borderline Personality Disorder (BPD) and what the risk factors for the development of SIP in this population would be. A sample of 91 BPD drug-dependent patients attending an outpatient substance use disorder unit was evaluated. Comorbidity with Axis I and II was assessed using SCID-I and SCID-II. Psychoactive drug related variables were registered as well as the presence of the ninth criterion of DSM-IV-TR as a code of psychotic symptoms. A total of 50.5% of the sample were women. The most prevalent drug consumed was cocaine (67%) followed by cannabis (47.3%) and then alcohol (39.6%). A total of 62.8% people with BPD registered substance-induced psychosis symptoms in their lifetime. Notably, this study found these symptoms were not associated with the presence of psychotic symptoms registered in ninth criterion. Cocaine and cannabis consumption are associated with the presence of SIP in SUD-BPD patients. No other clinical variables were related in this sample. Further research studies are needed to find other risk factors for SIP in this patient group.

1. Introduction

Substance use is frequently associated with psychotic episodes, known as substance-induced psychosis (SIP). The development of SIP is commonly related to drugs such as cannabis, cocaine and amphetamines, due to these substances having higher psychotomimetic properties than other drugs (Kuzenko et al., 2011; Smith et al., 2009). Although the substances that are likely to cause SIP are identified, the risk factors for developing SIP are less well known.

Some studies have linked substance-induced psychosis (SIP) with the age of onset of consumption, the amount of the psychoactive drug consumed, the method of administration, the body mass index of the consumer or the personality traits of the person consuming (Zhornitsky et al., 2015; Roncero et al., 2014a; Roncero et al., 2014b; Roncero et al., 2013). Additionally, other risk factors have been identified as poly drug consumption (Rognli et al., 2015), negative life events and re-hospitalisation (Zhornitsky et al., 2015).

It is also accepted that substance-induced psychosis is more likely to be reported in patients with pre-existing psychiatric disorders (Lechner et al., 2013). Comorbidity with ADHD in Axis I and cluster B personality traits (antisocial) are considered as risk factors for SIP (Zhornitsky

et al., 2015; Roncero et al., 2013). In general, studies have exposed the important factor of psychopathology as a risk for SIP development (Roncero et al., 2014b).

SIP evaluation is difficult in Borderline Personality Disorder (BPD) patients who frequently present cognitive disturbances very similar to psychotic symptoms without abusing substances (Pearse et al., 2014). These are defined in the ninth criterion and are described in the DSM-5 as “transient, stress-related paranoid ideation or severe dissociative symptoms” (DSM-5). However these symptoms are frequently misdiagnosed by clinicians (Oliva et al., 2014).

To our knowledge, no study has explicitly estimated the prevalence of SIP in BPD patients who have a comorbid diagnosis of SUD and explored the risk factors for the development of SIP. For this reason, we have evaluated SIP and psychotic-like symptoms present in the DSM-IV-TR separately.

The purpose of this study is to assess the presence of SIP in SUD co-occurring with BPD and possible risk factors for their development including socio-demographic and clinical variables. The hypothesis is that risk factors for the presence of SIP in SUD-BPD patients would be related to comorbidity with other psychiatric diagnoses, a poly-consumption pattern and differentiated from the transient psychotic

* Correspondence to: Department of Psychiatry, Vall d'Hebron University Hospital, Passeig Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain.
E-mail address: cbarral@vhebron.net (C. Barral).

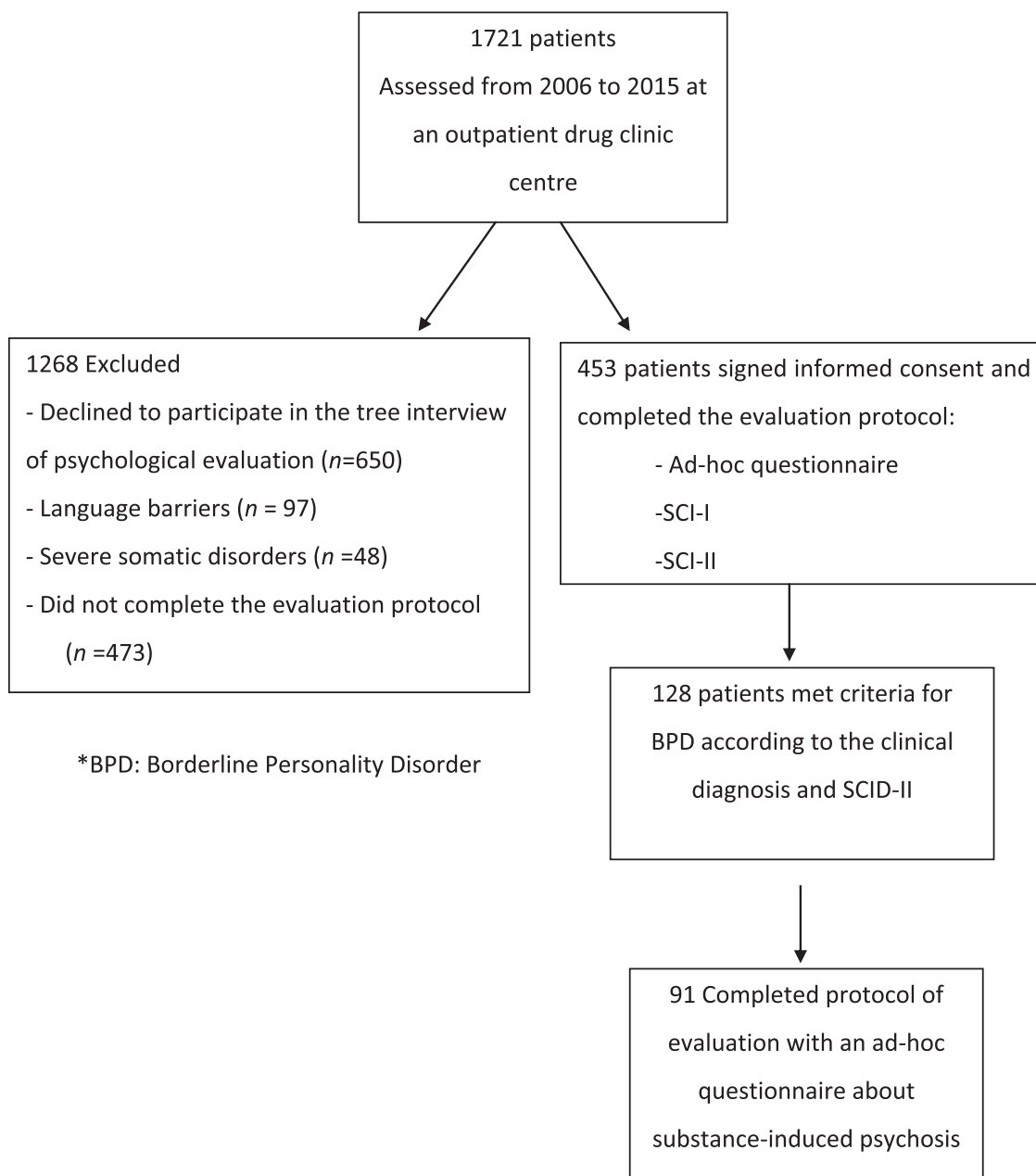


Fig. 1. Study Flow Chart.

symptoms described in the ninth criterion.

2. Methods

2.1. Sample and procedures

The present research is based on an epidemiological retrospective study that was approved by the Research Ethics Committee of Vall d'Hebron University Hospital and developed according to the Helsinki Declaration.

The sample was drawn from an outpatient drug clinic of the psychiatry department of a general hospital in Barcelona (Spain). All patients met the criteria of substance use disorder according to DSM-IV. A total of 1721 patients were assessed from January 2006 to June 2015 (Fig. 1). All participants were over 18 years old and to be included in the study they were required to sign a consent form for participating in the protocol of a systematic evaluation (453). During the first visit, the patients were evaluated with an ad-hoc questionnaire about socio-

demographic and clinical variables as well as SCID-II. We registered principal psychoactive drug of consumption according dependence diagnostic criteria. During the second visit, we completed the protocol with a SCID-I assessment. Finally, we selected patients who had a clinical diagnosis of BPD and SCID-II (91). Patients who presented with a neurological disorder which affected cognitive functioning or who had a history of head injury were excluded. We then collected specific questions and responses regarding psychotic symptoms in the context of substance use during their lifetime or SIP such as persecutory delusions and auditory hallucinations. Additionally, we registered the presence of the ninth criterion in SCID-II (value 3) as a register of psychotic symptoms and we tried to differentiate SIP from the transient psychotic experiences often experienced in BPD. For this purpose, we made two groups of patients: group A included patients who scored 3 points in the ninth criterion and group B included patients that registered 0–2 in the ninth criterion (no transient-psychotic symptoms).

2.2. Measures and variables

2.2.1. Ad-hoc questionnaire

socio-demographic data (age, gender, marital status, education level, employment status) as well as related addiction variables (principal substance of use in their lifetime, age of drug use initiation and onset of dependence) (Roncero et al., 2014b). The presence of substance-induced psychotic symptoms (such as self-reference, persecutory delusions, hallucinations) was also registered by some exhaustive questions made in the research stage:

1. Have you ever experienced (during your lifetime) psychotic symptoms such as self-reference, persecutory delusions or hallucinations (auditory or visual)?
2. If yes, did they happen before you first consumed drugs? Or after?
3. If yes, did this happen during or soon after substance use or withdrawal? What was the substance of abuse?
4. If yes, are these symptoms still occurring? What form do they take? Are they self-reference, persecutory delusions or hallucinations?

It was crucial to our study to differentiate substance-induced psychotic symptoms.

2.2.2. Structured Clinical Interview for Axis I Disorders and for Axis II Disorders

- **Structured Clinical Interview for Axis I Disorders (SCID-I; (First et al., 1999a, 1996b).** SCID-I is an instrument to assess Axis I disorders according to DSM-IV across the lifespan. In this study, the lifetime prevalence of Axis I disorders was taken into consideration.
- **Structured Clinical Interview for Axis II Disorders (SCID-II; (First et al., 1999a, 1999b).** SCID-II is an instrument to assess all the personality disorders considered in DSM-IV. A diagnosis of BPD needs to meet at least five out of nine of the criteria listed. However, the ninth criterion is rated on a 0–3 scale in order of severity. Values 2–3 indicate the presence of BPD symptoms. For the purpose of the study, the patients who met the criterion with a value of 3 (symptoms that are strongly present for more than half a year out of the past five years) in the ninth criterion were included in group A and the rest of the BPD patients in group B (values 0–2).

2.2.3. Statistical analysis

A descriptive analysis of the quantitative variables was developed. We have used *t*-Student for quantitative variables and the Chi-Square statistic for categorical variables performed. To identify the independent associations, we developed a logistic regression analysis using the enter method, using the SPSS program version 20.0. The statistical significance level was $p < 0.05$

3. Results

The entirety of the evaluated sample met the criterion for Borderline Personality Disorder according to the SCID-II and completed the protocol (n : 91). The average age of the sample was 34.01 ± 9.37 years old, 50.5% were women, 32.6% were married, 84.5% have high school or higher education levels and only 14.9% were employed.

No significant differences were found among SUD-BPD participants in the study and patients who did not end the total evaluation (37) regarding gender ($X^2 = 3.48$, $p = 0.078$), level education ($X^2 = 0.011$, $p = 1$) and age ($t = 1.13$, $p = 0.260$).

Regarding the main substance of abuse, the most commonly consumed drug was cocaine (67%) followed by cannabis (47.3%) and then alcohol (39.6%) (Table 1).

We evaluated the comorbidity of the SUD-BPD patients by comparing the total of PD registered with the Cluster A (18.7%) and Cluster C (22%) but we did not find any relevant differences. The total sample

with SUD-BPD was more likely to have a comorbidity with affective disorders (39.8%) and antisocial personality disorder (29.7%) in Axis II.

A total of 62.8% of the sample of SUD-BPD patients presented substance-induced psychotic (SIP) symptoms during their lifetime. We did not find a significant association of SIP with a specific psychoactive drug use nor the presence of the ninth criterion (Table 3). The most prevalent symptoms were auditory hallucinations (30.6%)

Regarding the presence of transient psychotic experiences evaluated within the ninth criterion of DSM-IV-TR, half of the patients (53.8%, $n = 49$) scored 3 (Group A). The presence of the symptom was not associated with difference in age, gender, employment, civil status, or the substance of dependence except cannabis, which was significantly more prevalent in group B (59.5% vs 36.7%, $p < 0.04$) (Table 1).

Patients that scored on the ninth criterion (Group A) had a higher comorbidity with Axis I and II although not in a significant way (Table 2). In fact, although it is not a statistical difference, comorbidity with psychotic disorders was observed as more prevalent in Group B.

SUD-BPD patients who referred to substance-induced psychosis symptoms (SIP) and transient psychotic experiences (ninth criterion scored > 3) was 68.3% (Table 3).

A multivariable analysis and logistic regression were developed to evaluate independent associations with clinical variables and substance-induced psychosis in BPD. As shown in Table 4, cocaine (OR: 6.322, IC 95%, 0.084–4.540) and cannabis dependence (OR 4.1, IC 95% 0.989–16.958) were risk factors found to increase the potential of developing SIP in SUD-BPD.

4. Discussion

Despite the high prevalence of substance-induced psychotic symptoms (SIP) among SUD, their presence in people with BPD had not been deeply analyzed and substance use is frequently excluded. This study has evaluated the presence of SIP in a sample of psychoactive drug users with a diagnosis of BPD and has differentiated transient psychotic symptoms defined in the ninth criterion of evaluation of SID-II. SUD-BPD patients who referred to both SIP and the ninth criterion constituted more than a half of the participants (68.3%). However, only cocaine and cannabis dependence were independently associated with SIP. Considering the results, cocaine and cannabis dependence is a risk factor for developing SIP in SUD-BPD patients and independent of the presence of transient psychotic symptoms frequently experienced by people with BPD. Clinicians should be aware of early diagnosis of SIP in cocaine and cannabis dependence in BPD for the risk of developing psychosis during drug use and utilize a structured interview which is capable of discriminating between quasi-psychotic thoughts and substance-induced psychosis symptoms.

SUD-BPD showed a similar clinical profile as described in other studies: a higher prevalence of women (50.5%) compared to the general substance use disorder sample and a higher prevalence of other psychiatric diagnoses (Barral et al., 2017; Wapp et al., 2015).

Substance-induced psychotic symptoms were described in 62.8% of SUD-BPD sample. Despite some studies which have described risk factors such as comorbidity with other psychiatry disorder (Roncero et al., 2014b) only an association with cannabis and cocaine dependence were found in our sample. This is not a new finding, others (Smith et al., 2009) described cannabis and cocaine as psychoactive drugs which are more commonly associated with SIP, secondary to amphetamines. The findings from the sample used in this study did not show an association SIP with psychiatric comorbidity or polyconsumption.

Half of the patients mentioned self-reference (50.8%) and the second most common psychotic symptom mentioned was auditory hallucinations (30.6%). Several studies have remarked that hallucinatory phenomenon is not atypical in BPD patients, but the use of substances is not always taken into account due to the high prevalence reported (Oliva et al., 2014). In our sample, 30.6% of SUD-BPD patients reported auditory hallucinations as shown in other studies (29.2%

Table 1
Clinical and sociodemographic variables.

	Total BPD (n = 91)	Group A (n = 49) 53.8%	Group B (n = 42) 46.2%	t	p
Sociodemographic variables					
Age (years) mean ± SD	34.01 ± 9.37	34.73 ± 9.41	33.17 ± 9.36	0.795	0.429
	%	%	%	X ²	p
Gender (women)	50.5	42.9	59.5	2.513	0.142
Marital state (married)	32.6	29.8	35.9	0.362	0.646
Education level (high school or superior)	84.5	87.2	81.1	0.599	0.547
Employed state (employed)	14.9	8.5	22.5	3.327	0.079
Variables addiction related Number /Type of substance of abuse					
	%	%	%	X ²	p
Polydrug (> or more 2 dependence)	60.4	55.1	66.7	1.265	0.289
Cocaine	67	69.4	68.6	0.266	0.659
Alcohol	39.6	46.9	31	2.417	0.137
Opiate	24.2	20.4	28.6	0.822	0.463
Cannabis	47.3	36.7	59.5	4.712	0.037*
Benzodiazepines	16.5	14.3	19	0.373	0.582

BPD: Borderline Personality Disorder, SUD: Substance Use Disorder.
Group A: BPD with ninth criterion; Group B: BPD without ninth criterion.
* p < 0.005.

Table 2
Comorbidity Axis I and II in BPD according to the ninth criterion.

Clinical comorbidity	Total BPD N:91	Group A N: 49	Group B N:42	X ²	p
Axis I (64.4%)					
Anxiety Disorder (m: 3)	22.7	27.1	17.5	1.141	0.318
Affective disorders (m: 3)	39.8	44.9	33.3	1.212	0.284
Psychotic Disorders (m: 6)	4.7	4.3	5.3	ns	ns
Axis II (40.1%)					
Paranoid Personality Disorder	16.5	22.4	9.5	2.744	0.155
Antisocial Personality Disorder	29.7	30.6	28.6	0.045	1
Cluster A	18.7	24.5	11.9	2.358	0.178
Cluster C	22	26.5	16.7	1.283	0.315

BPD: Borderline Personality Disorder.
Group A: BPD with the ninth criterion; Group B: BPD without the ninth criterion.
ns: no statistical data.
m: missing.

Table 3
Presence of substance-induced psychotic symptoms according to the ninth criterion.

Substance-induced psychotic symptoms	Total BPD N: 91	Group A N: 49	Group B N: 42	X ²	P
Substance-induced psychotic symptoms total	62.8	68.3	56.8	1.108	0.352
Self-Reference	50.8	51.4	50	0.013	1
Hallucinations	38.5	42.9	33.33	0.619	0.456
-Auditory hallucinations	30.6	33.3	27.6	0.240	0.784
-Visual hallucinations	19.4	21.2	17.2	0.156	0.756
Persecutory delusion	41.7	48.5	33.3	1.403	0.297

BPD: Borderline Personality Disorder.
Group A: BPD with the ninth criteria; Group B: BPD without the ninth criteria.

“hearing voices”) in the sample with no drug users (Yee et al., 2005). This suggests the idea that psychotic symptoms are considered an intrinsic symptom of BPD (Pearse et al., 2015; Barnow et al., 2010) and not only due to psychoactive drug effect.

Psychotic symptoms have been broadly described in the BPD patient population with rates of 20–50% (Balaratnasingam et al., 2015). In a sample of SUD-BPD patients, we found transient psychotic experiences in 62.8% that matched ninth criterion of BPD. A study in a substance use disorder sample in which psychotic symptoms were registered found that BPD and antisocial personality disorder diagnoses were prevalent (Lechner et al., 2013) but we did not find an association in a

Table 4
Results of logistic analysis (Enter method) of clinical features, clinical variables and related addictions associated with substance-induced psychotic symptoms in SUD-BPD.

Clinical and addiction variables	Wald	p-Value	OR	95% CI
Polydrug	0.225	0.63	0.617	0.084–4540
Benzodiazepine dependence	0.386	0.53	1.672	0.331–8.457
Cannabis dependence	3.784	0.05	4.096	0.989–16.958*
Cocaine dependence	4.376	0.04	6.322	1.123–35.581*
Opiate dependence	0.578	0.44	1.799	0.396–8.176
Anxiety Disorder	0.007	0.93	1.061	0.260–4.335
Affective Disorders	1.987	0.16	2.462	0.703–8.614
Psychotic Disorders	0.969	0.33	0.189	0.007–5.204
Paranoid Personality Disorder	0.000	1	0.000	0
Antisocial Personality Disorder	0.117	0.73	0.786	0.197–3.131
Ninth criterion	1.101	0.29	1.641	0.651–4.139

BPD: Borderline Personality Disorder.
SUD: Substance Use Disorder.
* p < 0.005.

substance use disorder sample. This could mean that the ninth criterion must be better defined or clinicians are unsure how to evaluate these patients. Also this would not be an effective criterion for the sub-typing of BPD as according to the DSM-IV-TR criteria, there is not enough evidence to represent and explain clinical heterogeneity of BPD or prevent substance-induced psychotic symptoms (Asnaani et al., 2007).

Patients in the sample who did not mention transient psychotic symptoms during their life were associated with the presence of psychotic disorders but not in a significant way and not related with SIP. This may support the idea, that different mechanisms of action support these symptoms with phenomenology similarities (Barnow et al., 2010).

Despite what was expected, our findings showed that transient psychotic symptoms were not identified as a risk factor for developing SIP.

The first limitation of the study was to identify a correct way to describe the psychotic symptoms in BPD, in a retrospective way and this limitation has been a source of confusion between different professionals (Oliva et al., 2014). Furthermore, it could be more difficult in BPD patients with SUD which could be under diagnosed as general results show less prevalence of substance-induced psychosis than expected. This study has been carried out in a clinical setting and patient recruitment can be limited. Our sample was drawn from a specialized substance use disorder treatment service which patients attend voluntarily. Therefore, the dropout rate for these patients withdrawing from the study is high, due to the voluntary nature of service attendance. The

sample size should also be increased in future studies a focus will be made to try and limit the amount of people withdrawing from the study.; however it is notable that the sample size in this study is larger than in other studies. Another limitation of this study is that more than half of patients involved are poly drug users, therefore it was difficult to evaluate the effects of specific psychoactive drug.

Despite these limitations, this study is innovative in this field of substance-induced psychosis and SUD comorbidity with BPD and the findings could help to understand the clinical features and risk factors related with SIP. The sample was completed within a clinical setting, with a comprehensive methodological evaluation.

SIP is highly prevalent in BPD patients with SUD. Early interventions in SUD-BPD patients, especially with cocaine and cannabis dependence should be a major goal for clinicians as well as the creation of a structured interview capable of discriminating between quasi-psychotic thoughts and SIP and develop therapeutic approach.

Acknowledgment

Rose Milne is thanked for contributions to the final document.

References

- Asnaani, A., Chelminski, I., Young, D., Zimmerman, M., 2007. Heterogeneity of borderline personality disorder: do the number of criteria met make a difference? *J. Pers. Disord.* 21 (6), 615–625.
- Balaratnasingam, S., Janca, A., 2015. Normal personality, personality disorder and psychosis: current views and future perspectives. *Curr. Opin. Psychiatry* 28 (1), 30–34.
- Barral, C., Daigre, C., Bachiller, D., Calvo, N., Ros-Cucurull, E., Gancedo, B., et al., 2017. Severity factors associated with borderline personality disorder among misusers in an outpatient sample in Spain. *J. Addict. Dis.* 36 (2), 93–96.
- Barnow, S., Arens, E., Sieswerda, S., Dinu-Biringer, R., Spitzer, C., Lang, S., 2010. Borderline personality disorder and psychosis: a review. *Curr. Psychiatry Rep.* 12 (3), 186–195.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B., 1999b. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del Eje I del DSM-IV*. Masson, Barcelona.
- First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., Williams, J.B., Gibson, M., 1999a. *Entrevista Clínica Estructurada Para Los Trastornos del eje II del DSM-IV*. Masson, Barcelona.
- Kuzenko, N., Sareen, J., Beesdo-Baum, K., Perkonig, A., Höfler, M., Simm, J., et al., 2011. Associations between use of cocaine, amphetamines, or psychedelics and psychotic symptoms in a community sample. *Acta Psychiatr. Scand.* 123 (6), 466–474.
- Lechner, W.V., Dahne, J., Chen, K.W., Pickover, A., Richards, J.M., Daughters, S.B., et al., 2013. The prevalence of substance use disorders and psychiatric disorders as a function of psychotic symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 131 (1–2), 78–84.
- Oliva, F., Dalmotto, M., Pirfo, E., Furlan, P.M., Picci, R.L., 2014. A comparison of thought and perception disorders in borderline personality disorder and schizophrenia: psychotic experiences as a reaction to impaired social functioning. *BMC Psychiatry* 14 (1), 239.
- Pearse, L.J., Dibben, C., Ziauddeen, H., Denman, C., McKenna, P.J., 2014. A study of psychotic symptoms in borderline personality disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* 202 (5), 368–371.
- Rognli, E.B., Berge, J., Håkansson, A., Bramness, J.G., 2015. Long-term risk factors for substance-induced and primary psychosis after release from prison. A longitudinal study of substance users. *Schizophr. Res.* 168 (1–2), 185–190.
- Roncero, C., Daigre, C., Gonzalvo, B., Valero, S., Castells, X., Grau-López, L., et al., 2013. Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. *Eur. Psychiatry* 28 (3), 141–146.
- Roncero, C., Comín, M., Daigre, C., Grau-López, L., Martínez-Luna, N., Eiroa-Orosa, F.J., et al., 2014a. Clinical differences between cocaine-induced psychotic disorder and psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res.* 216 (3), 398–403.
- Roncero, C., Daigre, C., Barral, C., Ros-Cucurull, E., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., et al., 2014b. Neuroticism associated with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients: a cross-sectional observational study. *PLoS One* 9 (9), e106111.
- Schroeder, K., Fisher, H.L., Schäfer, I., 2013. Psychotic symptoms in patients with borderline personality disorder: prevalence and clinical management. *Curr. Opin. Psychiatry* 26 (1), 113–119.
- Smith, M.J., Thirthalli, J., Abdallah, A.B., Murray, R.M., Cottler, L.B., 2009. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr. Psychiatry* 50 (3), 245–250.
- Yee, L., Yee, L., Korner, A.J., McSwiggan, S., Meares, R.A., Stevenson, J., 2005. Persistent hallucinosis in borderline personality disorder. *Compr. Psychiatry* 46 (2), 147–154.
- Zanarini, M.C., Vujanovic, A.A., Parachini, E.A., Boulanger, J.L., Frankenburg, F.R., Hennen, J., 2003. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J. Pers. Disord.* 17 (3), 233–242.
- Zhornitsky, S., Tikász, A., Rizkallah, É., Chiasson, J.-P., Potvin, S., 2015. Psychopathology in substance use disorder patients with and without substance-induced psychosis. *J. Addict.* 2015, 843762.

7. DISCUSIÓN

La comorbilidad TRS-TLP en nuestra muestra de pacientes procedentes de un centro ambulatorio de tratamiento de drogodependencias fue de 13.7 %, similar a lo descrito en otros trabajos desarrollados en el mismo contexto clínico (Wapp et al., 2015; Trull et al., 2000). El total de pacientes con TRS reclutados para el estudio fue de 127, mayoritariamente de género masculino (76.5%), acorde con una mayor demanda de tratamiento por los hombres en detrimento de las mujeres, que se caracterizan por tener un patrón de consumo más prevalente de benzodiazepinas y alcohol, por lo cual acuden a tratamiento en otros dispositivos de salud, para evitar el estigma social (PND, 2017). Ejemplo de ello, es la muestra de pacientes TLP del programa TLP HUVH que, de un total de 156 pacientes, 68.6% eran mujeres.

El grupo de pacientes comórbidos TRS-TLP se caracterizó por ser de género femenino (43,8%, χ^2 33.90, p .000), resultados equivalentes a otras publicaciones en TLP (Wapp et a., 2015) aunque nuevos estudios resaltan la dificultad de identificar el TLP en hombres a favor de otros trastornos de personalidad como, el narcisista o antisocial (Leichsenring et al., 2011).

Respecto a las características clínicas de estos pacientes TRS-TLP, son limitados los estudios que evalúen la comorbilidad con otros trastornos. En la muestra de pacientes de la Sección de adicciones y patología dual (CAS HUVH) se puede observar que el diagnóstico de trastorno afectivo (OR 2.59), trastorno de ansiedad (OR 1.90) o trastorno de la conducta alimentaria (OR 4.29) son más prevalentes en pacientes TRS-TLP. En relación a la comorbilidad con otro trastorno de personalidad, el trastorno de personalidad dependiente (OR 4.04), trastorno de personalidad paranoide (OR 3.70) y trastorno de personalidad antisocial (OR 3.46) se relacionaron con TRS-TLP. Se puede referir a partir de estos resultados que la comorbilidad con estos trastornos es un factor asociado al diagnóstico de TLP en pacientes TRS.

Respecto al consumo de sustancias, el trastorno relacionado con uso de cocaína (OR 2.16) y de benzodiazepinas (OR 1.90) fue significativo en la muestra TRS-TLP. A partir de estos resultados se podría defender que estos pacientes consumirían cocaína para tratar aspectos de su inestabilidad emocional al igual que las benzodiazepinas, aunque no hay estudios que lo justifiquen. Muchos han sido los esfuerzos para relacionar el consumo de una determinada sustancia con la psicopatología, sin éxito (Horwitz et al., 2019).

Otros factores que caracterizan a estos pacientes y que les confiere mayor gravedad son una media de edad más joven de inicio del consumo (15 ± 3.5) (OR 0.94) y de dependencia (19 ± 6.02) (OR 4.04), lo que se ha relacionado con el inicio del debut del TLP que suele ser en la adolescencia (Maraz et al., 2016) condicionando su evolución y pronóstico (Scalzo et al., 2018; Maraz et al., 2016).

Estos resultados van en la línea de valorar la comorbilidad del TRS con otros trastornos psiquiátricos más como la norma que como la excepción, lo que supone una mayor gravedad psicopatológica (Poudel & Gautam, 2017) y remarca la necesidad de realizar un diagnóstico preciso (Trull et al., 2018; Wapp et al., 2015).

Estos datos descritos son el resultado de una exhaustiva evaluación llevada a cabo por profesionales especializados en patología dual y en un marco de tratamiento voluntario y público. Aspectos importantes a destacar dado que los pacientes TRS-TLP presentan peculiaridades clínicas propias y se caracterizan por unas altas tasas de incumplimiento, elevado riesgo psicosocial y abandono terapéutico (Lana et al., 2016; Wapp et al., 2015).

En el segundo trabajo, en la muestra de pacientes TLP del programa TLP del HUVH se pudo observar que el subgrupo de pacientes con desregulación conductual (63,8%), según el análisis factorial confirmatorio (CFA), referían un consumo de sustancias, significativamente mayor de alcohol (40,4%, χ^2 3.01, p .0021) y cocaína (36,2%, χ^2 11,22 p .0004), un mayor número de conductas autolesivas y mayor número de ingresos psiquiátricos, aunque no de manera significativa. Respecto a la impulsividad, el subgrupo de descontrol conductual presentó puntuaciones más altas en la subescala de impulsividad del cuestionario DIB-R (\bar{X} 4.54, p .002 y \bar{X} 1.65, p .001) pero no en BIS-11. Esta discrepancia en valores de impulsividad resalta la dificultad de evaluar este constructo y la falta de homogeneidad entre los diferentes instrumentos de evaluación (Maraz et al., 2016). Por otro lado, se confirma lo expuesto en otros trabajos que relacionan la comorbilidad TLP-TRS con mayores niveles de impulsividad y descontrol conductual respecto a pacientes sin dicha comorbilidad (Trull et al., 2018; Trull et al., 2000).

En conclusión, se podría defender desde una perspectiva clínica, que el reconocimiento de

subgrupos de pacientes TLP en base a componentes específicos de la psicopatología, puede ayudar a identificar un patrón clínico dentro de la heterogeneidad, a partir del cual poder diseñar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

En el presente trabajo, a partir de la muestra TRS-TLP, el 62.5% de los pacientes presentaron síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP): pensamiento autorreferencial (50.8%) y alucinaciones auditivas (30,6%) sobre todo en pacientes con un trastorno relacionado con cocaína (OR 6.32) y cannabis (OR 4.09) acorde con estudios previos (Smith et al., 2009), no siendo así en los pacientes policonsumidores, aún siendo los más prevalentes (60.4%) (Rognli et al., 2015; Roncero et al., 2014 a).

No se pudo encontrar una relación entre los SIP y la comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico a pesar de que otras referencias han descrito mayor presencia en pacientes con síntomas afectivos o de ansiedad (Roncero et al., 2013). Son necesarios más estudios que profundicen en la características y evolución de los SIP en los pacientes TRS-TLP ya que su presencia se ha asociado a una mayor gravedad de la adicción, mayor riesgo psicosocial y peor pronóstico (Roncero et al., 2013; Roncero et al., 2014a).

En esta misma muestra, el 53.8% de pacientes refirieron ideas paranoides transitorias o síntomas disociativos medidos a partir de la entrevista clínica estructurada SCID-II con valores de 3 en el criterio 9 del TLP. Muy similar a los resultados de otros estudios si se equiparan al concepto de experiencias “psicótico-like” que se han descrito en el 50 % de pacientes TLP, sobre todo en aquellos con antecedentes de trauma en la infancia (Schroeder et al., 2018). No se encontró una asociación entre la presencia de estas distorsiones cognitivas del TLP y el consumo de una determinada sustancia o comorbilidad con otros trastornos en consonancia con otros trabajos que defienden la presencia de ideas paranoides transitorias como característica propia del TLP (Pearse et al., 2010).

En la muestra del estudio, el 68.3% de los pacientes TRS-TLP refirieron ambos, SIP y criterio 9 del TLP, aunque no se encontró una asociación significativa, al contrario de lo propuesto como hipótesis inicial de este trabajo. Invita a pensar que la presencia de SIP no es un factor asociado al criterio 9, apoyando las hipótesis que defienden los síntomas psicóticos-like o ideas paranoides transitorias

definidas en el criterio 9 como propios del TLP independientes de los SIP y el consumo de sustancias (Schroeder et al., 2018).

Aunque se precisan más estudios que puedan replicar estos resultados y profundicen en los factores asociados a los SIP en TRS-TLP y mejorar la metodología de evaluación con instrumentos psicométricos más específicos, a partir de estos resultados se podría defender la necesidad de desarrollar estrategias de prevención y tratamiento en pacientes TRS-TLP, especialmente aquellos consumidores de cannabis y cocaína, para evitar los SIP y un peor pronóstico.

Esta línea de trabajo con pacientes TRS-TLP, aunque novedosa presenta limitaciones. Por ejemplo, mucha de la información recogida es retrospectiva, al tratarse de un estudio transversal, de manera que la capacidad de los pacientes de recordar puede haber inferido en la evaluación, principalmente a la hora de diferenciar SIP de los síntomas propios del TLP y la dificultad para identificar el solapamiento de síntomas. La falta de instrumentos psicométricos que estandaricen la evaluación y sean más específicos ha sido una dificultad añadida.

A fin de controlar estos sesgos, un criterio de exclusión para el estudio incluía la presencia en los pacientes de signos o síntomas de intoxicación aguda o de abstinencia temprana para evitar interferencias con la exploración psicopatológica y la evaluación, que fue llevada a cabo por profesionales experimentados en el campo de las adicciones.

También se considera relevante destacar que estas muestras de población, al tratarse del Sistema público de Salud puedan referirse a mayor gravedad de la adicción y mayor comorbilidad psiquiátrica. Aunque al mismo tiempo es una fortaleza del estudio, por tratarse de condiciones acordes con la realidad de la práctica clínica, en la que se incluyen otras limitaciones como altas tasas de abandono y consumo activo de sustancias, entre otras.

Futuros estudios a proponer en este campo tendrían como objetivo aumentar la muestra clínica y hacer un seguimiento de los pacientes TRS-TLP para profundizar sobre los diferentes factores de riesgo que puedan influir en el abandono del tratamiento, recaídas en el consumo de sustancias y pronóstico. También, reforzar los instrumentos de evaluación para completar la información

registrada en relación a la impulsividad, los SIP y las distorsiones cognitivas propias del TLP en los pacientes TRS-TLP. Otro aspecto de interés a tener en cuenta tendría como objetivo valorar la estabilidad diagnóstica de los SIP y su posible progresión a un trastorno psicótico ya que estudios previos ya han identificado el diagnóstico de trastorno de personalidad como factor de riesgo en poblaciones vulnerables de desarrollar una psicosis (Boldrini et al., 2019).

Para concluir, la presente tesis doctoral confirma las hipótesis planteadas al demostrar que la población de pacientes TRS-TLP presenta características clínicas propias diferenciadas del resto de pacientes TRS: género femenino, inicio de consumo y de la dependencia en edades más precoces revelando una mayor gravedad de la adicción, elevada prevalencia en los centros ambulatorios de tratamiento de drogodependencias, mayor comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, presentan síntomas psicóticos inducidos por sustancias sobre todo con el consumo de cannabis y cocaína y que, al contrario de lo planteado, no se relacionan con la presencia del criterio 9 del TLP del DSM-5 y mayor impulsividad en comparación con pacientes TLP no consumidores.

Se espera que, en futuros estudios, se puedan evaluar tanto estos aspectos como factores pronósticos a partir de los cuales se puedan desarrollar estrategias de prevención adecuadas a estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

1. La comorbilidad entre pacientes con un diagnóstico de trastorno relacionado con sustancias (TRS) y el trastorno límite de personalidad (TLP) es muy prevalente en una muestra de pacientes a que acuden a un centro ambulatorio de tratamiento de las drogodependencias.
2. Los pacientes TRS-TLP presentan más comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.
3. Los pacientes TLP-TRS se caracterizan por tener mayor impulsividad y mayor desregulación conductual en comparación con otros pacientes TLP.
4. Los pacientes TRS-TLP con consumo de cannabis y cocaína presentan más síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP) en comparación con otras sustancias.
5. Los pacientes TRS-TLP que presentan síntomas psicóticos-like o ideas paranoides transitorias evaluados mediante el criterio 9 del TLP del DSM-5 no presentaron más síntomas psicóticos inducidos por sustancias (SIP) que los pacientes TRS-TLP que no puntuaron en el criterio 9.
6. El criterio 9 del TLP en pacientes TRS-TLP no es un factor asociado al consumo de sustancias o a los SIP.

9. BIBLIOGRAFÍA

Acheson A, Vincent A, Cohoon A, Lovallo W. Defining the phenotype of young adults with family histories of alcohol and other substance use disorders: Studies from the family health patterns project. *Addict Behav.* 2018; 77:247-254.

Alexander P, Gicas K, Willi T, Kim C, Boyeva V, Procyshyn R, Smith G, Thornton A, Panenka W, Jones A, Vila-Rodriguez F, Lang D, William MacEwan G, Honer W, Barr A. A comparison of psychotic symptoms in subjects with methamphetamine versus cocaine dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(9-10):1535-1547.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association; Arlington, VA, USA: 2013.

Andión O, Ferrer M, Calvo N, Gancedo B, Barral C, Di Genova A, Arbos MA, Torrubia R, Casas M. Exploring the clinical validity of borderline personality disorder components. *Compr Psychiatry*. 2013; 54(1):34-40.

Andión O, Ferrer M, Gancedo B, Calvo N, Barral C, Torrubia R, Casas M. Confirmatory factor analysis of borderline personality disorder symptoms based on two different interviews: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorder and the Revised Diagnostic Interview for Borderlines. *Psychiatry Res.* 2011; 190:304-8.

Arcos-Burgos M, Vélez JI, Martínez AF, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Richarte V, Roncero C, Cormand B, Fernández-Castillo N, Casas M, Lopera F, Pineda DA, Palacio JD, Acosta-López JE, Cervantes-Henriquez ML, Sánchez-Rojas MG, Puentes-Rozo PJ, Molina BSG; MTA Cooperative Group, Boden MT, Wallis D, Lidbury B, Newman S, Easteal S, Swanson J, Patel H, Volkow N, Acosta MT, Castellanos FX, de Leon J, Mastronardi CA, Muenke M. ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Transl Psychiatry*. 2019;29;9(1):42.

Arunogiri S, Foulds JA, McKetin R, Lubman DI. A systematic review of risk factors for methamphetamine-associated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018. 1:4867417748750.

Barnow S, Arens EA, Sieswerda S, Dinu-Biringer R, Spitzer C, Lang S. Borderline personality disorder

and psychosis: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(3):186-95.

Barrett EL, Newton NC, Teesson M, Slade T, Conrod PJ. Adapting the personality-targeted prevention program to prevent substance use and associated harms among high risk Australian adolescents. *Early Intervention Psych* 2015; 9:308–15.

Beatson J. Borderline personality disorder and auditory verbal hallucinations. *Australas Psychiatry.* 2019; 15:1039856219859290.

Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm. Behav.* 2013; 63:424–429.

Boldrini T, Tanzilli A, Pontillo M, Chirumbolo A, Vicari S, Lingiardi V. Comorbid Personality Disorders in Individuals with an At-Risk Mental State for Psychosis: A Meta-Analytic Review. *Front Psychiatry.* 2019;5; 10:429.

Bornovalova M, Levy R, Gratz KL, Lejuez C. Understanding the heterogeneity of BPD symptoms through latent class analysis: Initial results and clinical correlates among inner-city substance users. *Psychol Assessment.* 2010;22(2):233-45.

Bornovalova M, Hicks B, Iacono W, McGue M. Longitudinal twin study of borderline personality disorder traits and substance use in adolescence: developmental change, reciprocal effects, and genetic and environmental influences. *Personal Disord.* 2013; 4(1):23–32.

Bornovalova M, Verhulst B, Webber T, McGue M, Iacono W, Hicks B. Genetic and environmental influences on the codevelopment among borderline personality disorder traits, major depression symptoms, and substance use disorder symptoms from adolescence to young adulthood. *Dev Psychopathol.* 2018;30(1):49-65.

Bramness JG, Rognli EB. Psychosis induced by amphetamines. *Curr Opin Psychiatry.* 2016;29(4):236-41.

Calvo N, Andi3n O, Gancedo B, Ferrer M, Barral C, Di Genova A, Torrubia R, Casas M. Borderline Personality Disorder (BPD) diagnosis with the self-report Personality Diagnostic Questionnaire-4+(PDQ-4+): confirmation of the 3-factor structure. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40(2):57-62.

Cattane N, Rossi R, Lanfredi M, Cattaneo A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC Psychiatry.* 2017. 15;17(1):221.

Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons J, Yücel M, Lubman DI Orbitofrontal Cortex Volume and Effortful Control as Prospective Risk Factors for Substance Use Disorder in Adolescence. *Eur Addict Res.* 2017;23(1):37-44.

Coffey SF, Schumacher JA, Baschnagel JS, Hawk LW, Holloman G. Impulsivity and risk-taking in borderline personality disorder with and without substance use disorders. *Personal Disord.* 2011;2(2):128-41.

Daigre C, Rodríguez-Cintas L, Tarifa N, Rodríguez-Martos L, Grau-López L, Berenguer M, Casas M, Roncero C. History of sexual, emotional or physical abuse and psychiatric comorbidity in substance-dependent patients. *Psychiatry Res.* 2015; 229(3):743-749.

Daigre C, Grau-López L, Rodríguez-Cintas L, Ros-Cucurull E, Sorribes-Puertas M, Esculies O, Bones-Rocha K, Roncero C. The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Qual Life Res.* 2017;26(12):3201-3209.

Distel MA, Trull TJ, de Moor MM, Vink JM, Geels LM, van Beek JH, Bartels M, Willemsen G, Thiery E, Derom CA, Neale MC, Boomsma DI. Borderline personality traits and substance use: genetic factors underlie the association with smoking and ever use of cannabis, but not with high alcohol consumption. *J Pers Disord.* 2012;26(6):867-79.

Dougherty DM, Lake SL, Mathias CW, Ryan SR, Bray BC, Charles NE, Acheson A. Behavioral

impulsivity and risk-taking trajectories across early adolescence in youths with and without family histories of alcohol and other drug use disorders. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2015; 39, 1501–1509.

Drews E, Fertuck EA, Koenig J, Kaess M, Arntz A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 96:316-334.

Fatimah H, Wiernik BM, Gorey C, McGue M, Iacono WG, Bornovalova MA. Familial factors and the risk of borderline personality pathology: genetic and environmental transmission. *Psychol Med.* 2019; 18:1-11.

Ferrer M, Andi3n 3, Calvo N, H3rz S, Fischer-Kern M, Kapusta ND, Schneider G, Clarkin JF, Doering S; European STIPO Research Group. Clinical Components of Borderline Personality Disorder and Personality Functioning. *Psychopathology.* 2018;51(1):57-64.

Few LR, Grant JD, Trull TJ, Statham DJ, Martin NG, Lynskey MT, Agrawal A. Genetic variation in personality traits explains genetic overlap between borderline personality features and substance use disorders. *Addiction.* 2014;109(12):2118-27.

Fiorentini A, Volonteri LS, Dragogna F, Rovera C, Maffini M, Mauri MC, Altamura CA. Substance-induced psychoses: a critical review of the literature. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011;4(4):228-40.

Gau S, Chong M, Yang P, Yen CF, Liang K, Cheng A. Psychiatric and psychosocial predictors of substance use disorders among adolescents: longitudinal study. *Br J Psychiatry.* 2007; 190:42-8.

Gillespie N, Aggen S, Neale M, Knudsen G, Krueger R, South S, Czajkowski N, Nesv3g R, Ystrom E, Kendler K, Reichborn-Kjennerud T. Associations between personality disorders and cannabis use and cannabis use disorder: a population-based twin study. *Addiction.* 2018 a;113(8):1488-1498.

Gillespie N, Aggen S, Gentry A, Neale M, Knudsen G, Krueger R, South S, Czajkowski N, Nesv3g R, Ystrom E, Rosenstr3m T, Torvik FA, Reichborn-Kjennerud T, Kendler K. Testing Genetic and Environmental Associations Between Personality Disorders and Cocaine Use: A Population-Based

Twin Study. *Twin Res Hum Genet.* 2018 b;21(1):24-32.

Grau-López L, Roncero C, Daigre C, Miquel L, Barral C, Gonzalvo B, Collazos F, Casas M. Observational study on medications prescribed to dual-diagnosis outpatients. *J Addict Med.* 2014;8(2):84-9.

Harris D, Batki SL. Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *Am J Addict.* 2000;9(1):28-37.

Hasin D, O'Brien C, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Grant B. DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry.* 2013;170: 834-851.

Hengartner M, Ajdacic-Gross V, Rodgers S, Muller M, Rossler W. Childhood adversity in association with personality disorder dimensions: New findings in an old debate. *Eur. Psychiatry* 2013, 28, 476–482.

Horwitz R, Brener L, Meissner F, Rothermund K, von Hippel W, von Hippel C. Identification with drug use among young adults who are at risk of transitioning to more serious use. *Addict Behav.* 2019; 99:106072.

Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample. *Am J Psychiatry.* 2019;176(9):711-719.

Kendler K, Aggen S, Czajkowski N, Roysamb E, Tambs K, Torgersen S, Neale M, Reichborn-Kjennerud T. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders: A multivariate twin study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008; 65:1438–1446.

Kienast T, Stoffers J, Bermpohl F, Lieb K. Borderline personality disorder and comorbid addiction: epidemiology and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014.18; 111(16):280-6.

Korzekwa M, Dell P, Pain C. Dissociation and borderline personality disorder: an update for clinicians. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(1):82-8.

Kulacaoglu F, Kose S. Borderline Personality Disorder (BPD): In the Midst of Vulnerability, Chaos, and Awe. *Brain Sci.* 2018.18;8(11).

Lana F, Sánchez-Gil C, Adroher N, Pérez V, Feixas G, Martí-Bonany J, Torrens M. Comparison of treatment outcomes in severe personality disorder patients with or without substance use disorders: a 36-month prospective pragmatic follow-up study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 21; 12:1477-1487.

Lee N, Cameron J, Jenner L. A systematic review of interventions for co-occurring substance use and borderline personality disorders. *Drug Alcohol Rev.* 2015; 34(6):663-72.

Lee H, Bagge C, Schumacher J, Coffey S. Does comorbid substance use disorder exacerbate borderline personality features? A comparison of borderline personality disorder individuals with vs. without current substance dependence. *Personal Disord.* 2010;1(4):239-49.

Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. *Lancet.* 2011.1; 377(9759):74-84.

Limandri BJ. Psychopharmacology for Borderline Personality Disorder. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2018.1;56(4):8-11.

Long E, Aggen S, Neale M, Knudsen G, Krueger R, South S, Czajkowski N, Nesvåg R, Ystrom E, Torvik F, Kendler K, Gillespie N, Reichborn-Kjennerud T. The association between personality disorders with alcohol use and misuse: A population-based twin study. *Drug Alcohol Depend.* 2017.1;174:171-180.

López-Goñi J, Fernández-Montalvo J, Arteaga A, Haro B. Suicidal ideation and attempts in patients who seek treatment for substance use disorder. *Psychiatry Res.* 2018; 269:542-548.

Maraz A, Andó B, Rigó P, Harmatta J, Takách G, Zalka Z, Boncz I, Lackó Z, Urbán R, van den Brink W, Demetrovics Z. The two-faceted nature of impulsivity in patients with borderline personality disorder and substance use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 1(163):48-54.

Mauri MC, Di Pace C, Reggiori A, Paletta S, Colasanti A. Primary psychosis with comorbid drug abuse and drug-induced psychosis: Diagnostic and clinical evolution at follow up. *Asian J Psychiatr.* 2017; 29:117-122.

Martz M, Zucker R, Schulenberg J, Heitzeg M. Psychosocial and neural indicators of resilience among youth with a family history of substance use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2018. 11;185:198-206.

McHugh MJ, McGorry PD, Yung AR, Lin A, Wood SJ, Hartmann JA, Nelson B. Cannabis-induced attenuated psychotic symptoms: implications for prognosis in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med.* 2017;47(4):616-626.

Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Memoria del Plan Nacional sobre Drogas (PND). Memoria 2017. Disponible en:
http://www.pnsd.mscbs.gob.es/pnsd/memorias/docs/2019_MEMORIA_2017.pdf

O'Connell J, Sunwoo M, McGorry P, O'Donoghue B. Characteristics and outcomes of young people with substance induced psychotic disorder. *Schizophr Res.* 2019; 206:257-262.

Paris J. Suicidality in Borderline Personality Disorder. *Medicina (Kaunas).* 2019;28;55(6).

Parmar A, Kaloiya G. Comorbidity of Personality Disorder among Substance Use Disorder Patients: A Narrative Review. *Indian J Psychol Med.* 2018;40(6):517-527.

Pearse LJ, Dibben C, Ziauddeen H, Denman C, McKenna PJ. A study of psychotic symptoms in borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis* 2014;202 (5):368–71.

Poorolajal J, Haghtalab T, Farhadi M, Darvishi N. Substance use disorder and risk of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death: a meta-analysis. *J Public Health (Oxf).* 2016;38(3): e282-e291.

Poudel A, Gautam S. Age of onset of substance use and psychosocial problems among individuals with substance use disorders. *BMC Psychiatry*. 2017;11;17(1):10.

Prada P, Perroud N, Rüfenacht E, Nicastro R. Strategies to Deal with Suicide and Non-suicidal Self-Injury in Borderline Personality Disorder, the Case of DBT. *Front Psychol*. 2018. 17; 9:2595.

Quinn P, Harden K. Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Development and psychopathology*. 2013; 25:223–239.

Rausch J, Gabel A, Nagy K, Kleindienst N, Herpertz SC, Bertsch K. Increased testosterone levels and cortisol awakening responses in patients with borderline personality disorder: Gender and trait aggressiveness matter. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 55:116–127.

Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019. 7;21(2):10.

Rognli EB, Berge J, Håkansson A, Bramness JG. Long-term risk factors for substance-induced and primary psychosis after release from prison. A longitudinal study of substance users. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):185-90.

Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, Eiroa-Orosa FJ, Casas M. Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. *Eur Psychiatry*. 2013;28(3):141-6.

Roncero C, Daigre C, Grau-López L, Barral C, Pérez-Pazos J, Martínez-Luna N, Casas M. An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: a call to action. *Subst Abus*. 2014a;35(3):321-7.

Roncero C, Comín M, Daigre C, Grau-López L, Martínez-Luna N, Eiroa-Orosa FJ, Barral C, Torrens M,

Casas M. Clinical differences between cocaine-induced psychotic disorder and psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res.* 2014b; 30;216(3):398-403.

Roncero C, Daigre C, Barral C, Ros-Cucurull E, Grau-López L, Rodríguez-Cintas L, Tarifa N, Casas M, Valero S. Neuroticism associated with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients: a cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2014; 25;9(9): e106111.

Rosenström T, Torvik F, Ystrom E, Czajkowski N, Gillespie N, Aggen S, Krueger R, Kendler K, Reichborn-Kjennerud T. Prediction of alcohol use disorder using personality disorder traits: a twin study. *Addiction.* 2018 ;113(1):15-24.

Sauder CL, Derbidge CM, Beauchaine TP. Neural responses to monetary incentives among self-injuring adolescent girls. *Dev Psychopathol.* 2016;28(1):277-91.

Scalzo F, Hulbert CA, Betts JK, Cotton SM, Chanen AM. Substance Use in Youth with Borderline Personality Disorder. *J Pers Disord.* 2017; 9:1-16.

Scalzo F, Hulbert CA, Betts JK, Cotton SM, Chanen AM. Predictors of substance use in youth with borderline personality disorder. *Personal Disord.* 2018;9(4):390-396.

Sengutta M, Gawęda Ł, Moritz S, Karow A. The mediating role of borderline personality features in the relationship between childhood trauma and psychotic-like experiences in a sample of help-seeking non-psychotic adolescents and young adults. *Eur Psychiatry.* 2019; 56:84-90.

Schroeder K, Schätzle A, Kowohl P, Leske L, Huber CG, Schäfer I. Prevalence and phenomenology of psychotic-like symptoms in borderline personality disorder – association with suicide attempt and use of psychiatric inpatient treatment. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2018; 68:516–42.

Shin SH, McDonald SE, Conley D. Patterns of adverse childhood experiences and substance use among young adults: A latent class analysis. *Addict Behav.* 2018; 78:187-192.

Shulman EP, Harden KP, Chein JM, Steinberg L. The development of impulse control and sensation-seeking in adolescence: independent or interdependent processes? *Journal of Research on Adolescence*. 2014;1–8.

Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg O, Tuescher O, Levy K, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony M, Epstein J, Lenzenweger M, Thomas K, Posner M, Stern E. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 2007, 164, 1832–1841.

Silk KR. Management and effectiveness of psychopharmacology in emotionally unstable and borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(4): e524-5.

Smith M, Thirthalli J, Abdallah A, Murray R, Cottler L. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr. Psychiatry*. 2009;50(3):245-250.

Smits M, Feenstra D, Bales D, de Vos J, Lucas Z, Verheul R, Luyten P. Subtypes of borderline personality disorder patients: a cluster-analytic approach. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2017;3; 4:16.

Soloff P, Nutche J, Goradia D, Diwadkar V. Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2008;30;164(3):223-36.

Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, Sunga A, Wada K, Monteiro M. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):347-52.

Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2018;1;175(4):343-350.

Steinhausen H, Jakobsen H, Munk-Jørgensen P. Family aggregation and risk factors in substance use disorders over three generations in a nation-wide study. *PLoS One*. 2017 May 17;12(5): e0177700.

Stoffers J, Vollm B, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012.

Tomko R, Trull T, Wood P, Sher K. Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: Comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *J Pers Disord.* 2014; 28(5):734-750.

Torgersen S, Lygren S, Oien P, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, Tambs K, Kringlen E. A twin study of personality disorders. *Compr. Psychiatry.* 2000;41:416–425.

Tragesser S, Jones R, Robinson R, Stutler A, Stewart A. Borderline personality disorder features and risk for prescription opioid use disorders. *J Pers Disord.* 2013;27(4):427-41.

Trull T, Sher K, Minks-Brown C, Durbin J, Burr R. Borderline personality disorder and substance use disorders: a review and integration. *Clin Psychol Rev* 2000; 20:235–53.

Trull T, Freeman L, Vebares T, Choate A, Helle A, Wycoff A. Borderline personality disorder and substance use disorders: an updated review. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul.* 2018. 19; 5:15.

United Nation Office on Drugs and Crime. 2017. Revised 2019. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/AnnualReport/Annual-Report_2017.pdf

Van Horn D, Frank A. Substance-use situations and abstinence predictions in substance abusers with and without personality disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24:395–404.

Volkow N, Baler R. Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt B:235-49.

Wapp M, van de Glind G, van Emmerik-van Oortmerssen K, Dom G, Verspreet S, Carpentier PJ, Ramos-Quiroga JA, Skutle A, Bu ET, Franck J, Konstenius M, Kaye S, Demetrovics Z, Barta C, Fatseas

M, Auriacombe M, Johnson B, Faraone SV, Levin FR, Allsop S, Carruthers S, Schoevers RA, Koeter MW, van den Brink W, Moggi F. Risk factors for borderline personality disorder in treatment seeking patients with a substance use disorder: an international multicenter study. *Eur Addict Res* 2015; 21:188–94.

Willi T, Lang D, Honer W, Smith G, Thornton A, Panenka W, Procyshyn R, Vila-Rodriguez F, Su W, Vertinsky A, Leonova O, Rauscher A, MacEwan G, Barr A. Subcortical grey matter alterations in cocaine dependent individuals with substance-induced psychosis compared to non-psychotic cocaine users. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):158-163.

Wilson L, Szigeti A, Kearney A, Clarke M. Clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: A systematic review. *Schizophr Res*. 2017. pii: S0920-9964(17)30681-3.

Winsper C. The etiology of borderline personality disorder (BPD): contemporary theories and putative mechanisms. *Curr Opin Psychol*. 2018; 21:105-110.

Yee L, Korner AJ, McSwiggan S, Meares RA, Stevenson J. Persistent hallucinosis in borderline personality disorder. *Compr Psychiatry*. 2005;46(2):147-54.

Zanarini M, Frankenburg F, Wedig M, Fitzmaurice G. Cognitive experiences reported by patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(6):671-9.