



TRABAJO DE FINAL DE GRADO DE MEDICINA

**¿ES LA EPIGENÉTICA EL VÍNCULO ENTRE EL
MALTRATO INFANTIL Y EL TRASTORNO LÍMITE DE LA
PERSONALIDAD?
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

AUTORA: CLAUDIA RODRÍGUEZ MONTOYA

TUTORAS: ESTHER CASTILLO GÓMEZ

CLARA GARCÍA MOMPÓ

GRADO DE MEDICINA – FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

CURSO 2021/2022

UNIVERSITAT JAUME I DE CASTELLÓ DE LA PLANA

En Castellón, a 2 de mayo de 2022.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo, en especial a Esther Castillo por toda la ayuda y el apoyo otorgado durante este curso, y a la cotutora Clara García por sus consejos en los últimos momentos. También me gustaría agradecer a Paula Carrasco por la enorme labor que ha hecho con nosotros y su gran generosidad al ayudarnos siempre que se lo pedíamos.

En segundo lugar, agradecer a mi familia, en especial a mis padres, por la formación que me han dado y por los valores que me han inculcado a lo largo de toda la carrera.

Por último, doy gracias a los amigos que me ha proporcionado esta carrera, los cuales han sido un pilar fundamental durante todos estos años y sin los cuales nada de esto hubiese sido posible.

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| 1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR | 4 |
| 2. ABREVIATURAS | 5 |
| 3. RESUMEN/ABSTRACT | 6 |
| 4. EXTENDED SUMMARY | 8 |
| 5. INTRODUCCIÓN | 10 |
| 5.1 Antecedentes..... | 10 |
| 5.2 Justificación | 16 |
| 5.3 Objetivos..... | 18 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS | 19 |
| 6.1 Criterios de elegibilidad | 19 |
| 6.2 Fuentes de información | 19 |
| 6.3 Estrategia de búsqueda..... | 19 |
| 6.4 Proceso de extracción y lista de los datos..... | 21 |
| 6.5 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales..... | 22 |
| 6.6 Análisis cuantitativo | 23 |
| 7. RESULTADOS | 24 |
| 7.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica | 24 |
| 7.2 Características de los estudios incluidos | 25 |
| 7.3 Síntesis de los resultados..... | 31 |
| 7.4 Análisis del riesgo de sesgo | 40 |
| 8. DISCUSIÓN | 42 |
| 8.1 Limitaciones..... | 45 |
| 9. CONCLUSIONES | 48 |
| 9.1 Futuras investigaciones | 49 |
| 10. REFERENCIAS | 50 |
| 11. ANEXOS | 58 |

1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: ¿ES LA EPIGENÉTICA EL VÍNCULO ENTRE EL MALTRATO INFANTIL Y EL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD? UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

ALUMNO/A: CLAUDIA RODRIGUEZ MONTOYA
DNI: 48786029Q

PROFESOR/A TUTOR/A: ESTHER CASTILLO GÓMEZ Y CLARA GARCÍA MOMPÓ

Firmado por ESTHER CASTILLO GOMEZ -
NIF:44874990N el día 02/05/2022 con un
certificado emitido por ACCVCA-120

Firmado por CLARA GARCIA MOMPO -
NIF:***8230** el día 02/05/2022 con
un certificado emitido por ACCVCA-120

Fdo (Tutor/a): Esther Castillo Gómez y Clara García Mompó

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

2. ABREVIATURAS

TLP: Trastorno Límite de Personalidad

BN: Bulimia Nerviosa

TEB: Trastorno del Espectro Bulímico

DM: Depresión Mayor

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

TB: Trastorno Bipolar

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático

DSM-IV/V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV y V.

SCID-II: Structured Clinical Interview for DSM Axis II Disorders

DIB-R: Diagnostic Interview for Borderlines – Revised.

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire

CTQ-SF: Childhood Trauma Questionnaire Short Form

CTI: Childhood Trauma Interview

NR3C1: Gen del Receptor de Glucocorticoides

HPA: Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal

FKBP5: Gen Codificador de Proteínas

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro

DRD2: Gen del Receptor de la Dopamina D2

3. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN:

Introducción: El Trastorno Límite de Personalidad (TLP) es un trastorno psiquiátrico frecuentemente asociado al maltrato infantil, siendo este uno de los principales factores de riesgo. Avances científicos recientes sugieren que los procesos epigenéticos están asociados a las secuelas neurológicas derivadas del maltrato, y se han convertido en un mecanismo prometedor que podría explicar la conexión entre este y el trastorno mental.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática que identifique los estudios más recientes acerca del posible efecto del maltrato infantil en la epigenética humana y su relación con el desarrollo del TLP y sus síntomas en la edad adulta.

Métodos: Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scopus, y se seleccionaron estudios observacionales que se centraron en la epigenética del maltrato infantil y del TLP, restringiendo idioma y fecha de publicación. Un total de 10 estudios fueron seleccionados para esta revisión de los que se extrajeron los datos más relevantes y se realizó un análisis del riesgo de sesgo.

Resultados: El patrón de metilación estudiado en genes relacionados con el eje HPA (NR3C1 y 5-HT3AR) y en el gen BDNF resultó estar aumentado la mayoría de veces en sujetos diagnosticados de TLP con antecedentes de maltrato infantil. Además, también se vio un aumento del riesgo de desarrollar TLP en un futuro en presencia de estas alteraciones.

Conclusiones: Los genes anteriormente descritos pueden verse alterados por la exposición al maltrato infantil, lo que podría influir en el aumento de susceptibilidad de desarrollar TLP posteriormente. No obstante, son necesarios futuros estudios longitudinales para poder establecer la epigenética como el vínculo entre el maltrato infantil y el TLP.

Palabras clave: maltrato infantil, abuso infantil, trastorno límite de personalidad, epigenética, metilación.

ABSTRACT:

Background: Borderline Personality Disorder (BPD) is a psychiatric disorder frequently associated with child maltreatment, this being one of the main risk factors. Recent scientific advances suggest that epigenetic processes are associated with neurological sequelae derived from child abuse, and have become a promising mechanism that could explain the connection between this and mental disorder.

Objectives: To conduct a systematic review that identifies the most recent studies on the possible effect of child abuse on human epigenetics and its relationship with the development of BPD and its symptoms in adulthood.

Methods: A bibliographic search was carried out using PubMed and Scopus. Observational studies that focused on epigenetics of child maltreatment and BPD were selected, restricting the language and date of publication. A total of 10 studies were chosen for this review from which the most relevant data was extracted, and a risk of bias analysis was performed.

Results: The methylation patterns studied in genes related to the HPA axis (especially NR3C1 and 5-HT3AR) and in the BDNF gene were frequently increased in subjects diagnosed with BPD and with a history of child abuse. In addition, an increased risk of developing BPD in the future in the presence of these alterations was also observed.

Conclusions: The genes previously described can be altered by exposure to childhood maltreatment, which could influence the increased susceptibility to develop BPD later in life. However, future longitudinal studies are needed in order to establish epigenetics as the link between child maltreatment and BPD.

Keywords: childhood maltreatment, child abuse, borderline personality disorder, epigenetics, methylation.

4. EXTENDED SUMMARY

Introduction: Borderline Personality Disorder (BPD) is a severe and complex psychiatric condition, being the most frequent personality disorder and highly prevalent in women. Different forms of child abuse have had a great impact on public and individual health, and it is estimated that around 80% of victims develop a psychiatric illness. Although it is known that early life adversity plays a critical role in the emergence of BPD, the mechanism by which it does so remains unknown. The hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis is essential in the regulation of stress responses. Increased methylation in genes involved in this system (like NR3C1 and FKBP5) has been described both in subjects with BPD and in those with a history of child abuse, supporting the hypothesis that abuse is linked to epigenetic changes that may subsequently serve as disease mechanisms.

Objectives: The main objective is to study the possible effect of child maltreatment on human epigenetics and its relationship with the future development of BPD in adulthood. The secondary objectives are to review whether there is an association between child abuse and certain epigenetic modifications, to determine a possible correlation between certain epigenetic modifications and the development of BPD and, finally, to study the mediating role of epigenetic modifications between child abuse and BPD.

Methods: A systematic literature research was carried out using the PubMed and Scopus databases. Keywords such as “child maltreatment”, “child abuse”, “child neglect”, “borderline personality disorder” and “epigenetics” were used to identify studies according to our objectives. Studies were selected depending on our inclusion criteria: observational studies written in Spanish or English, evaluation of child abuse using validated scales, evaluation of BPD according to DSM-IV or V and articles that studied epigenetic modifications associated with both child abuse and BPD. Studies published before 2011, which didn't assess any epigenetic modifications were excluded. Following this, a data extraction table was assembled with the most relevant data of each study: author and publication date, type of study design, sample size, objectives, methods for the evaluation of child abuse and BPD, epigenetics, results and conclusions. Lastly, the risk of bias was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for case-control studies and using the Agency for

Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodology checklist for cross-sectional studies.

Results: Altogether, 10 observational studies were selected for this review, with a total of 1640 participants. Five of the studies explored the effects of NR3C1 and most of these observed significant associations between childhood maltreatment, hypermethylation of this gene and the development of BPD in the adult. Only one study analyzed FKBP5 and they observed no difference in methylation between cases and controls, as it did not reach statistical significance. Similarly, the study centered on the DRD2 gene could not confirm any association since the sample of BPD subjects was very low. Lastly, studies focused on the BDNF and 5-HT3AR gene concluded that a hypermethylation of this gene in response to child abuse was found, which could lead to an increased risk of developing BPD. These inconsistent findings suggest that the interaction between child abuse, methylation and the development of psychiatric disorder is complex and involves additional modulatory factors.

Conclusions: Our results highlight the important role played by epigenetics and they provide a new insight of the maltreatment impact on biological processes leading to diseases. It can be suggested that the activity of NR3C1, BDNF and 5-HT3AR could have a mediating effect in the pathogenesis of childhood maltreatment. An increased risk of developing BPD in adults has been observed, as well as an increase in the severity of this disorder in most subjects with the epigenetic modifications described above. Nevertheless, we cannot establish a causal relationship between the two because of the multiple limitations of the studies. There are inconsistent associations, which may be due to interactions between genes and participant characteristics, exposure to stress and other external factors. Future research should try to control these factors in order to obtain more reliable results and conduct longitudinal studies with a more controlled follow-up.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 Antecedentes

TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es una condición psiquiátrica seria y compleja, caracterizada por alteraciones en distintos aspectos psicológicos: desregulación crónica de los afectos, inestabilidad de la autoimagen y de la identidad, inestabilidad en las relaciones interpersonales y pobre control de los impulsos (1). Es el trastorno de la personalidad más frecuente y afecta predominantemente a mujeres (ratio 3:1) (2,3). Se estima que, en la población general, la prevalencia puntual de TLP es de 1,6%, mientras que la prevalencia de por vida es del 5,9%. Los estudios en entornos clínicos encontraron una prevalencia del TLP del 10% en pacientes ambulatorios y alrededor del 20% en pacientes psiquiátricos hospitalizados (3).

Diagnóstico y métodos de evaluación

El diagnóstico de los trastornos mentales se lleva a cabo según la clasificación psiquiátrica vigente del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA). Actualmente la edición en vigor es la quinta (DSM-V) publicada en 2013, que reemplazó a la cuarta edición (DSM-IV) publicada en 1994 [*Anexo 1*].

El TLP está categorizado dentro de los trastornos de la personalidad en el grupo o clúster B, junto con el trastorno de personalidad antisocial, histriónico y narcisista. Los trastornos de personalidad pertenecientes a este grupo tienen en común elementos de variabilidad emocional, dramatización e imprevisibilidad. Así mismo, en el DSM-V el TLP forma parte del Eje I (trastornos mentales, de personalidad, retraso mental y las enfermedades médicas) mientras que en el DSM-IV formaba parte del Eje II (trastornos de personalidad y retraso mental) (3,10).

El método de evaluación para el TLP más utilizado es la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM IV o V (SCID). Se trata de una guía de entrevista semiestructurada para realizar los principales diagnósticos del DSM, que es realizada por un médico o profesional de la salud mental capacitado y familiarizado con los criterios diagnósticos del DSM (18).

Otra entrevista frecuentemente utilizada para el diagnóstico de TLP es la Diagnostic Interview for Borderlines – Revised (DIB-R). Se trata de una entrevista semiestructurada que permite determinar tanto el diagnóstico como la severidad clínica de pacientes con TLP. En un estudio en 2004 se confirmó que presentaba una buena consistencia interna global y una alta fiabilidad entre evaluadores, y se estableció como punto de corte diagnóstico, la obtención de valores iguales o superiores a seis en esta entrevista (19).

Etiología y patogenia del TLP

Las causas del TLP son complejas e indefinidas, y el conocimiento del que disponemos hoy en día en relación a los determinantes etiológicos del TLP es polémico, por lo que no existen datos suficientes que avalen la contribución de cada factor en la aparición del trastorno (2). No obstante, existen diferentes teorías etiopatogénicas propuestas a lo largo de los años que intentan explicar la compleja etiología del TLP. De entre estas, la más apoyada es el “**Modelo Neuroconductual del TLP**” (Figura 1), propuesto por *Linehan* en 1993, que sugiere que este trastorno

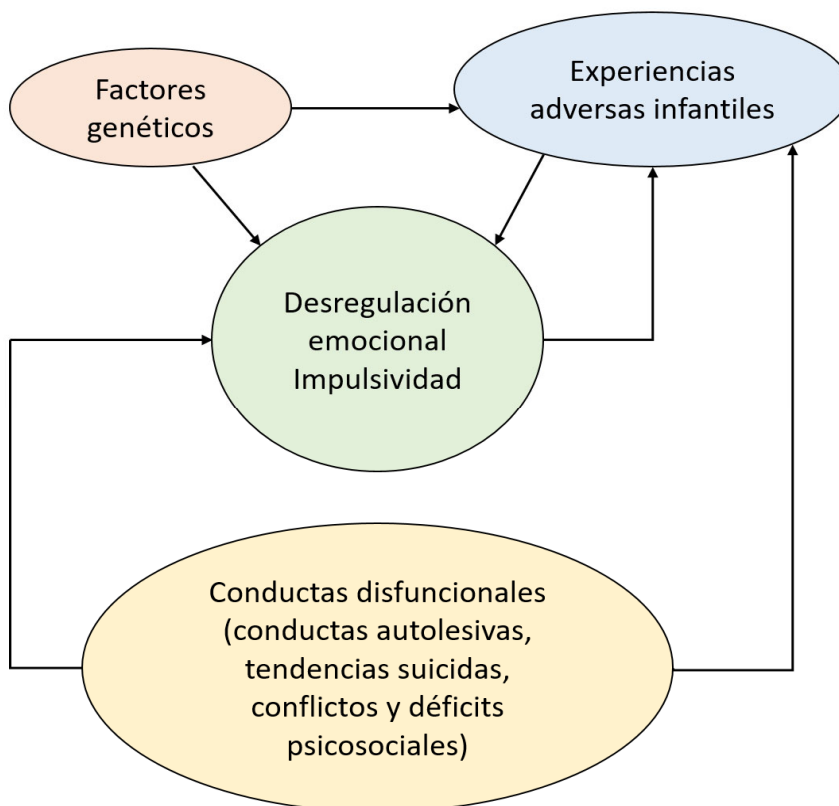


Figura 1. Modelo Neuroconductual del Trastorno Límite de Personalidad (K. Lieb et al. *The Lancet.*) (4)

puede ser resultado de las interacciones entre factores biológicos o genéticos y psicosociales, en particular entre las vulnerabilidades temperamentales de base biológica y experiencias traumáticas en la infancia (15,16). De hecho, numerosos pacientes con TLP han notificado haber sufrido diversos tipos de eventos adversos durante la infancia, incluyendo experiencias continuas de negligencia y abuso, siendo el más frecuente el abuso sexual infantil, que es denunciado por 40-71% de los pacientes hospitalizados con TLP (4).

Se ha demostrado que el maltrato y la deficiente calidad en el cuidado por parte de los padres durante la primera infancia pueden afectar tanto a la expresión génica, como a la estructura y funcionalidad del cerebro, que en esta etapa de la vida es extraordinariamente plástico. Esto da como resultado rasgos de comportamiento compatibles con TLP estables a lo largo de la vida. Distintos estudios confirman que el trauma infantil es el factor de riesgo ambiental más significativo para el desarrollo de TLP, aunque no es una condición necesaria para ello (17).

MALTRATO INFANTIL

El maltrato infantil hace referencia a todas las formas de malos tratos físicos y emocionales, abuso sexual, descuido o negligencia, explotación comercial o de otro tipo, que originen un daño real o potencial para la salud del niño, su supervivencia, desarrollo o dignidad en el contexto de una relación de responsabilidad, confianza o poder (7). El *Informe Mundial sobre la Violencia* y la *Reunión Consultiva sobre el Maltrato de Menores de la OMS en 1999* reconocen cinco tipos de maltrato infantil: maltrato físico, maltrato emocional, abandono y trato negligente, abuso sexual y explotación (8). La **Tabla 1** resume las definiciones de cada tipo de maltrato.

La OMS estima que de los 204 millones de niños, niñas y jóvenes que hay en Europa, casi un 10% sufre abusos sexuales, un 23% violencia física y un 29% abusos emocionales (22), por lo que podemos afirmar que es un problema de salud pública con una alta prevalencia.

Tabla 1.

Definiciones según la OMS en 1999 de los tipos de maltrato infantil.

| TIPO DE MALTRATO | DEFINICIÓN |
|------------------------------------|--|
| Maltrato físico | Daño físico real o potencial debido a una interacción o falta de interacción ocurrida dentro del control de la esfera de una persona en una posición de responsabilidad, poder o confianza. |
| Maltrato emocional | No proporcionar al niño un medio propicio para el desarrollo, incluida una figura básica de cariño, de manera que pueda desarrollar una gama completa y estable de competencias emocionales y sociales. |
| Abandono y trato negligente | No se proporciona lo necesario para el desarrollo del niño en todas las esferas: salud, educación, desarrollo emocional, nutrición, protección y condiciones de vida seguras, y como consecuencia de ello se perjudica la salud del niño o su desarrollo físico, mental, espiritual, moral o social. |
| Abuso sexual | La participación de un niño/a en una actividad sexual que no comprende plenamente, a la que no es capaz de dar un consentimiento informado, o para la que su desarrollo no está preparado. |
| Explotación | La utilización de menores en el trabajo o en otras actividades en beneficio de otras personas. Por ejemplo, el trabajo y la prostitución infantiles. |

Métodos de evaluación

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (12) es el autoinforme más utilizado para la evaluación de experiencias traumáticas en la infancia. El CTQ mide 5 tipos de maltrato: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física. Consta de 70 ítems en formato tipo *Likert* de 5 categorías, desde el 0 (“nunca”) hasta el 5 (“muy a menudo”). Posteriormente,

Bernstein et al. desarrollaron una misma versión acortada con solo 28 ítems (CTQ Short Form) (11). Ambas versiones cuentan con una alta fiabilidad, así como adecuadas evidencias de validez, cumpliendo con los requerimientos para una indagación cuidadosa en trauma temprano y demostrando amplia utilidad clínica e investigativa en varios países (14).

Dado que el CTQ (tanto el completo como el *Short Form*) ha recibido la mayor atención y publicaciones, es una buena opción de evaluación cuando sea deseable la comparación con otros estudios y además se estudien múltiples procesos de abuso o negligencia (13).

Consecuencias del maltrato infantil

El maltrato infantil tiene una variedad de consecuencias negativas que comienzan en la infancia y, a menudo, persisten hasta la edad adulta e incluso la vejez (23).

Una de las principales consecuencias que se ha relacionado con este es el aumento de riesgo de desarrollar trastornos mentales en la edad adulta, además de predecir un curso desfavorable de estos trastornos (21). Cuando estas experiencias en edades tempranas son principalmente negativas, los niños pueden desarrollar problemas emocionales, conductuales y de aprendizaje que persisten a lo largo de su vida. Desde el punto de vista neurobiológico, el abuso infantil se asocia con importantes alteraciones del sistema nervioso central y del sistema nervioso autónomo, así como cambios en la expresión de ciertos genes (9). Diversos estudios han demostrado que agentes estresantes en edad temprana (biológicos y neurológicos) conducen a modificaciones epigenéticas, lo que afecta al funcionamiento cerebral habitual, interfiriendo con la regulación y estabilidad emocional, el control de los impulsos, habilidades de afrontamiento, y distintas habilidades básicas (6), pudiendo por consiguiente derivar en un trastorno psiquiátrico.

EPIGENÉTICA

La epigenética es el estudio de cómo los comportamientos y el entorno pueden causar cambios que afecten a la forma que funcionan los genes. Los procesos epigenéticos permiten que el cuerpo responda a las influencias

ambientales alterando la expresión génica a través de modificaciones químicas sin inducir cambios en la secuencia del ADN (24). El principal mecanismo epigenético es la metilación del ADN, que ocurre cuando se agregan grupos metilo a la citosina de las islas CpG. De todos los genes, alrededor del 70% de ellos contienen sitios de metilación conocidos como promotores de islas CpG, llamados así por sus secuencias de ADN ricas en CpG y GC características. Estas regiones CpG de ADN pueden estar hipermetiladas o no metiladas, lo que se correlaciona con genes silenciados con estructuras de cromatina cerrada o genes activos con estructuras de cromatina abierta, respectivamente (41). La **Figura 2** resume la metilación de las islas CpG. Además de este, existen otros mecanismos epigenéticos como son la modificación de histonas y el silenciado de genes asociado al RNA (25).

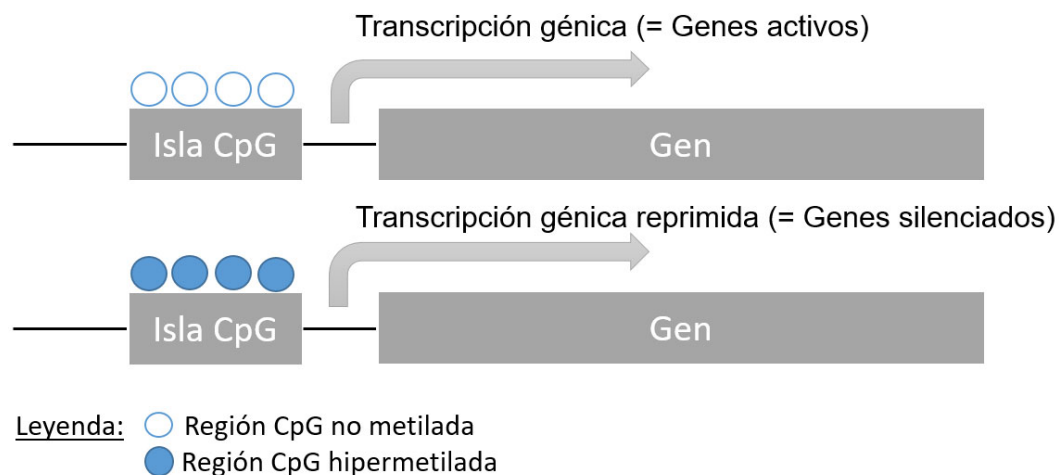


Figura 2. Metilación de islas CpG (Nikolova YS et al.) (55)

Se ha visto que el maltrato infantil puede afectar al desarrollo cerebral al modificar procesos epigenéticos. El mecanismo epigenético más investigado en relación con el maltrato infantil ha sido la metilación del ADN (26), encontrándose una posible asociación entre la hipermetilación de ciertos genes y el maltrato infantil (40). Dado que las alteraciones en el eje HPA tienen un papel clave en la fisiopatología de trastornos relacionados con el estrés, los genes que participan en la regulación de este eje, tanto el sistema de glucocorticoides como el de neurotransmisores serotoninérgicos y dopaminérgicos, han sido los candidatos investigados más a fondo (49). Este es el caso del gen del receptor de

glucocorticoides (**NR3C1**) en el que diversos estudios han demostrado asociaciones entre el patrón de metilación de las regiones promotoras de este gen y alteraciones sintomáticas y de comportamiento en adultos con antecedentes de maltrato infantil (24).

El gen **FKBP5** codifica una proteína que modula la sensibilidad del receptor de glucocorticoides. Estudios recientes demostraron que la metilación alterada de este gen estaba asociada tanto al maltrato infantil como a pacientes con trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés, incluidos los trastornos del estado de ánimo, el TEPT y el TLP (30). El **BDNF** o factor neurotrófico derivado del cerebro es una proteína codificada por el gen BDNF que actúa como factor de crecimiento de las neurotrofinas asociadas al factor de crecimiento nervioso. Este gen se ha visto implicado en los efectos a corto y largo plazo del trauma infantil. Está involucrado en importantes procesos del neurodesarrollo, como la diferenciación y el crecimiento de las neuronas, y su expresión puede verse modificada por las experiencias de la vida (37). Además, diversos estudios han indicado que la metilación de este gen difiere entre poblaciones con TLP y sanas, con un aumento en aquellos pacientes con TLP, lo que crea una potencial conexión entre el abuso infantil y el TLP (25). Estos son los principales genes estudiados en relación con el maltrato infantil y trastornos mentales en el adulto, pero aún hay un amplio espectro de posibilidades que no han sido estudiadas o de las que existe menos evidencia que podrían estar relacionadas.

5.2 Justificación

El maltrato infantil ha sido una práctica habitual en la historia de la humanidad, pero, lejos de disminuir con el progreso de la sociedad, su incidencia se ha visto en aumento en las últimas décadas, generando una creciente preocupación sobre sus secuelas. Las diferentes formas de maltrato en la infancia tienen un gran impacto en la salud pública e individual (38), y se estima que alrededor del 80% de las víctimas desarrollan una enfermedad psiquiátrica, y problemas emocionales y de comportamiento antes de los 21 años (6). Una pregunta importante que debemos hacernos es cómo es posible que el maltrato en edades tempranas aumente este riesgo incluso décadas después de que haya cesado la exposición. En los últimos años, los procesos epigenéticos han surgido

como un mecanismo prometedor mediante el cual se explicaría que las experiencias adversas tempranas impulsen cambios biológicos, configurando trayectorias a largo plazo de desarrollo, salud y riesgo de enfermedad (42), y por este motivo puede ser interesante llevar a cabo una revisión sistemática acerca de ello.

Se ha demostrado repetidamente que el diagnóstico de TLP se asocia con abuso y negligencia infantil más que con cualquier otro trastorno de la personalidad (39), y que el maltrato infantil es el principal factor de riesgo de desarrollo de esta patología en el futuro. Pese a esto, la etiología del TLP es muy compleja y todavía es necesaria una amplia investigación sobre sus factores de riesgo, ya que conocer las vías originarias de esta enfermedad ayudará a desarrollar futuras terapias preventivas y/o terapéuticas. Asimismo, numerosos patrones anormales de modificaciones epigenéticas se han visto presentes en sujetos con TLP, por lo que el trauma infantil podría ser una condición ambiental importante causante de esos cambios epigenéticos (41). Como hemos comentado previamente, se han llevado a cabo diversos estudios donde se ha visto que los mismos genes que sufren alteraciones en pacientes con maltrato infantil también están alterados en sujetos con TLP y hay creciente evidencia que apoya la hipótesis de que el maltrato está ligado a cambios epigenéticos que posteriormente pueden servir como mecanismos de enfermedad (24).

Sin embargo, sigue habiendo pocos estudios para poder establecer una clara correlación entre ambos. Si queremos obtener una imagen más completa se deberían examinar cambios epigenéticos más amplios en todo el genoma, así como evaluar todos los tipos de maltrato sin focalizarse en un subtipo especial (42). Por esta razón, hemos identificado estudios con un enfoque lo más amplio y homogéneo posible acerca de la potencial relación entre el maltrato infantil, los cambios epigenéticos y el posterior desarrollo del TLP. La finalidad de esta revisión sistemática es evaluar el estado actual de la literatura en base a los estudios identificados, destacando los principales obstáculos en el campo e intentar proponer nuevas recomendaciones para futuras investigaciones.

5.3 Objetivos

Objetivo principal:

Estudiar el posible efecto del maltrato infantil en la epigenética humana y su relación con el desarrollo del trastorno límite de personalidad y sus síntomas en la edad adulta.

Objetivos secundarios:

- Revisar si existe una asociación entre el maltrato infantil y determinadas modificaciones epigenéticas.
- Determinar una posible correlación entre ciertas modificaciones epigenéticas y el desarrollo de trastorno límite de personalidad en la edad adulta.
- Estudiar el papel mediador de las modificaciones epigenéticas entre el maltrato infantil y el trastorno límite de personalidad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo en base a los ítems a incluir en una revisión sistemática establecidos por la guía PRISMA 2020 [Anexo 2].

6.1 Criterios de elegibilidad

Para acotar nuestra búsqueda y poder seleccionar los estudios más relevantes acorde con nuestros objetivos se definieron una serie de criterios de elegibilidad, tanto de inclusión como de exclusión de artículos, que se muestran en la **Tabla 2**.

6.2 Fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas para realizar la búsqueda en la presente revisión fueron consultadas a través de Internet, en bases de datos de acceso libre y privado a través de la licencia de la Universitat Jaume I. Las fuentes de información consultadas fueron MEDLINE (a través de PubMed), Scopus y Google Scholar. Además, se realizó una búsqueda manual utilizando referencias de distintas revisiones sistemáticas.

6.3 Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica de esta revisión tuvo lugar entre diciembre y enero de 2022. La estrategia de búsqueda está basada en el uso de las bases de datos PubMed y Scopus para la búsqueda inicial de estudios relevantes utilizando distintas combinaciones de las siguientes palabras clave: “child abuse”, “child neglect”, “child maltreatment”, “borderline personality disorder” y “epigenetics”. En PubMed se combinaron términos MeSH y términos no restringidos a ningún campo (All Fields) para realizar la búsqueda más extensa. Los términos utilizados en las distintas búsquedas fueron: Child abuse[All Fields] OR (abuse, child[MeSH Terms]) OR (child neglect[MeSH Terms]) AND (borderline personality disorder) OR (disorder, borderline personality[MeSH Terms]) AND (epigenetics). En Scopus se utilizaron las mismas palabras clave, pero con términos TITLE-ABS-KEY.

Tabla 2.

Criterios de inclusión y exclusión de la presente revisión sistemática.

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--|---|
| Diseño de estudio epidemiológico observacional. | Diseño de estudio experimental, revisiones sistemáticas o narrativas, metaanálisis, series de casos, cartas al editor, etc. |
| Evaluación del maltrato infantil mediante escalas o cuestionarios validados (ej. CTQ, CTI, BDI, etc). | Estudios que no hagan mención al TLP. |
| Formas de maltrato: abuso sexual, físico o emocional y negligencia. | Estudios sin métodos de evaluación del maltrato y de los trastornos mentales validados. |
| Evaluación del TLP acorde al DSM-IV o DSM-V, incluyendo la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos de personalidad del Eje I o II del DSM-IV (SCID-I/SCID-II). | Estudios sin evaluación de modificaciones epigenéticas asociadas al maltrato infantil y al desarrollo de TLP. |
| Estudio de modificaciones epigenéticas posiblemente asociadas tanto al maltrato infantil como al desarrollo de TLP en adultos. | Fecha de publicación anterior al 2011. |
| Fecha de publicación en los últimos 10 años (2011-2021). | Artículos en otro idioma fuera del inglés/español. |
| Estudios publicados en inglés y español. | Estudios en animales. |
| Estudios en humanos. | |

El resultado de la primera búsqueda fue de 72 artículos. A continuación, se acotó la búsqueda a los estudios publicados en los últimos 10 años (de 2011 a 2021), a estudios en humanos y a estudios escritos en inglés o español. Mediante estos filtros los artículos encontrados se limitaron a 56 y tras la unificación de los duplicados nos quedamos con 40 registros. Se revisaron todos los títulos de los 40 artículos, y se excluyeron todas las revisiones sistemáticas o narrativas, metaanálisis o estudios de intervención, así como aquellos estudios que no cumplían con los objetivos de esta revisión, rebajando el número de artículos a 20. Seguidamente, se revisaron todos los artículos detalladamente buscando criterios de inclusión y exclusión definidos mediante la lectura crítica de los resúmenes/abstract, con lo que finalmente se seleccionaron 7 estudios observacionales tras la exclusión de aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y algunos que no evaluaban modificaciones epigenéticas, imprescindibles para esta revisión.

Además, 3 estudios adicionales fueron identificados a través de Google Scholar utilizando los términos “child abuse”, “child maltreatment”, “borderline personality disorder”, y “epigenetics”, y de las bibliografías de otras revisiones encontradas en la búsqueda previa. Los estudios relevantes fueron incluidos en el proceso de revisión tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. En los estudios elegidos no se incluyeron modelos animales, solamente humanos.

Resumiendo, esta revisión sistemática se basa en un total de 10 estudios observacionales que se utilizarán para la extracción de datos y resultados. Los resultados de los procesos de búsqueda y selección de artículos pueden verse resumido en el *apartado 7.1* con un diagrama de flujo.

6.4 Proceso de extracción y lista de los datos

Para la extracción de los datos más relevantes de los estudios incluidos en esta revisión, se diseñó una tabla con el objetivo de sintetizar las características más importantes de cada estudio. El conjunto de estas características se incluye en la tabla de resultados (*Tabla 3*) y son las siguientes:

- **Autor y fecha de publicación:** autor principal del estudio, así como el año de publicación.

- **Tipo de diseño:** diseño epidemiológico del estudio, según el Método Epidemiológico publicado en el Manual Docente de la Escuela Nacional de Sanidad por el Instituto de Salud Carlos III.
- **Número de participantes o tamaño muestral:** número total de participantes en el estudio, así como su distribución dentro de cada grupo.
- **Objetivos:** principales objetivos y preguntas de investigación de cada estudio.
- **Instrumento de evaluación del maltrato:** escala, cuestionario o entrevista utilizado para evaluar el maltrato infantil.
- **Instrumento de evaluación del trastorno mental:** entrevista o guía diagnóstica utilizada para la confirmación de diagnóstico del trastorno mental.
- **Epigenética:** gen/es analizado/s en cada estudio, así como las regiones involucradas en cada gen.
- **Resultados y Conclusiones:** resumen de los resultados más relevantes de cada estudio, así como las principales conclusiones a las que llegaron los autores.

6.5 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

El riesgo de sesgo de los estudios individuales seleccionados para esta revisión se ha evaluado mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de casos y controles y mediante la lista de verificación de la metodología de The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) para los estudios transversales o de prevalencia. A partir de estas escalas se elaboró una tabla para cada estudio en la que quedaba incluido la valoración del riesgo de sesgo.

La escala NOS es una herramienta de evaluación de estudios observacionales. En nuestro caso vamos a utilizar la escala para estudios de casos y controles. Está compuesta por ocho ítems divididos en tres bloques que evalúan la selección (4 ítems con un máximo de 4 puntos), comparabilidad (1 ítem con un máximo de 2 puntos) y exposición (3 ítems con un máximo de 3 puntos) del estudio, por lo que la puntuación final estará entre 0 y 9 puntos. En función de la puntuación de cada bloque se clasifican los estudios con bajo riesgo de sesgo si la puntuación es de 7 o mayor, de moderado riesgo de sesgo si la puntuación esta entre 4 y 6, y

de alto riesgo de sesgo si la puntuación es menor de 4. Una mayor puntuación indica una mayor calidad del estudio. (20)

La lista de verificación de metodología del AHRQ utilizada para los estudios transversales está compuesta por 11 preguntas, las cuales pueden contestarse con un “Si”, “No” o “Incierto”. Si la respuesta es un “Si”, suma un punto, mientras que si la respuesta es “No” o “Incierto” no suma puntos. En función de los puntos sumados, los estudios se pueden clasificar en alto riesgo de sesgo si tiene una puntuación de 0 a 3, en moderado riesgo de sesgo si está entre 4 y 7 puntos y en bajo riesgo de sesgo si la puntuación es igual o supera los 8 puntos. Esta lista hace referencia al sesgo de selección, al sesgo de información y al sesgo de confusión.

6.6 Análisis cuantitativo

Debido a la gran heterogeneidad entre los distintos estudios utilizados para realizar la presente revisión se decidió no realizar un análisis cuantitativo (tipo metanálisis). Esta heterogeneidad se debe en parte a la falta de estudios acerca del tema, las distintas poblaciones de cada estudio y las distintas variables evaluadas.

7. RESULTADOS

7.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tras aplicar la estrategia de búsqueda previamente descrita se obtuvieron un total de 72 artículos, de los cuales 61 fueron de PubMed y 11 de Scopus. Tras la aplicación de diferentes filtros, eliminación de duplicados y aplicación de criterios de inclusión y exclusión se acotó la búsqueda hasta llegar a 7 estudios observacionales útiles para esta revisión. Además, tras la revisión de referencias en artículos y revisiones seleccionadas, así como una búsqueda en Google Scholar se pudieron añadir 3 estudios más, quedándonos con 10 estudios observacionales definitivos. En la **Figura 3** quedan reflejados los pasos ejecutados en la selección de estudios.

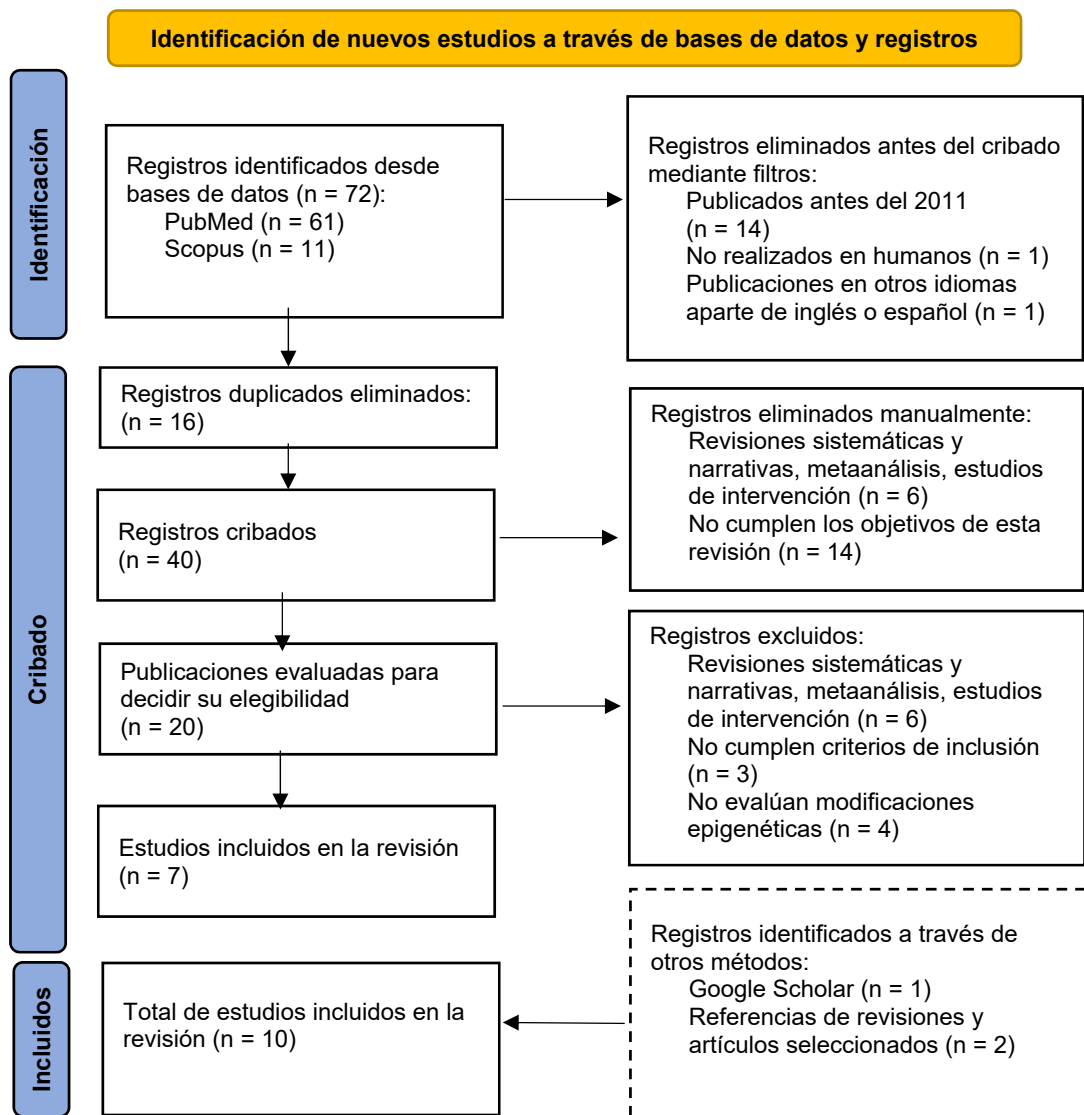


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios (PRISMA 2020).

7.2 Características de los estudios incluidos

La extracción de datos relevantes, previamente definidos en el apartado 6.4 *Proceso de extracción y lista de datos*, de los 10 estudios seleccionados se encuentran sintetizados en la **Tabla 3** a continuación.

Tabla 3.
Tabla de extracción de datos: Características de los estudios y principales resultados.

| Autor y fecha | Tipo de estudio | Tamaño muestral | Objetivos | Eval. del maltrato | Eval. de TM | Epigenética | Resultados y Conclusiones |
|---|-------------------|---|--|--------------------|-------------------|--|---|
| Prados et al. (27) Febrero 2015. | Casos y controles | 96 sujetos con TLP con alta tasa de abuso (casos) y 93 sujetos con DM con baja tasa de abuso (controles). | Determinar si el maltrato infantil podría modificar de forma duradera los procesos epigenéticos mediante una exploración de metilación del genoma completo de sujetos con TLP. | CTQ | DSM-IV (>5), DIGS | Estado de metilación global del ADN | miR124-3 (gen NR3C1) se asoció significativamente con TLP y la gravedad del maltrato. Los miARN tienen un papel importante en la etiología del TLP. |
| Perroud et al. (32) Dic 2011. | Casos y controles | 101 sujetos con TLP. 99 sujetos con DM. 15 participantes con DM y TEPT. | Investigar si el maltrato infantil y su gravedad se asocia con un aumento de la metilación del promotor del exón 1F NR3C1. | CTQ, BDI-II | DSM-IV | Análisis del patrón de metilación de una porción del promotor exón 1F NR3C1 (CpGs 6-13). | Hay una asociación significativa entre el abuso sexual infantil y un mayor estado de metilación. Se encontraron niveles significativamente más altos de metilación de NR3C1 entre los sujetos con TLP expuestos a un mayor número de tipos de abuso infantil. |

| | | | | | | | |
|--|-----------------------------|---|--|-----------------|----------------------|--|--|
| <p>Radtke et al. (35) May 2015.</p> | <p>Estudio trans-versal</p> | <p>46 sujetos con variación en el grado de trauma infantil experimentado.</p> | <p>Investigar las relaciones mutuamente dependientes entre el estrés de la vida temprana (EVT), modificaciones epigenéticas y salud mental. Investigar si la aparición simultánea de EVT y el aumento de la metilación de hGR se acompaña de una mayor vulnerabilidad al desarrollo de psicopatología.</p> | <p>KERF-Ein</p> | <p>DSM-IV</p> | <p>Gen del receptor de glucocorticoides (hGR)</p> | <p>Existe un efecto aditivo del maltrato infantil y la metilación de hGR en la predicción de los síntomas asociados con el TLP. Mayor vulnerabilidad para desarrollar una psicopatología en general y TLP en particular, si el maltrato infantil se combina con una mayor metilación de hGR.</p> |
| <p>Martin-Blanco et al. (29) Junio 2014.</p> | <p>Estudio trans-versal</p> | <p>281 sujetos con TLP.</p> | <p>Evaluar la asociación entre el estado de metilación de NR3C1, la historia de trauma infantil de los pacientes y la gravedad clínica actual en sujetos con TLP.</p> | <p>CTQ-SF</p> | <p>DSM-IV, DIB-R</p> | <p>Análisis del patrón de metilación del exón 1F del gen NR3C1 (CpG 6-13).</p> | <p>Existe una asociación entre la metilación de NR3C1 y el trauma infantil (sobre todo con el abuso físico). Además, la metilación de NR3C1 en sujetos con TLP también podría estar asociada con la gravedad clínica.</p> |

| | | | | | | | |
|---|--------------------------|---|---|------------|---------------|---|--|
| <p>Flasbeck et al. (30) Marzo 2021.</p> | <p>Casos y controles</p> | <p>89 sujetos (44 mujeres sanas y 45 mujeres con TLP) entre 18-50 años.</p> | <p>Investigar la asociación entre el maltrato infantil y la metilación de NR3C1 y FKBP5 en sujetos con TLP.</p> | <p>CTQ</p> | <p>DSM-V</p> | <p>Análisis del patrón de metilación del gen NR3C1 (exón 1F) y del gen FKBP5 (intrón 7).</p> | <p>No se observó ningún efecto del maltrato infantil sobre la metilación del ADN. No surgieron diferencias en la metilación entre ambos grupos con respecto a FKBP5. Se produjo una pequeña pero cuestionable diferencia respecto al grado de NR3C1.</p> |
| <p>Perroud et al. (34) Jan 2013.</p> | <p>Casos y controles</p> | <p>115 sujetos con TLP y 52 controles.</p> | <p>¿Es el estado de metilación del ADN de los exones I y IV del BDNF más alto en TLP comparado con los controles, y está esto relacionado con el maltrato infantil?</p> | <p>CTQ</p> | <p>DSM-IV</p> | <p>Estado de metilación de los exones I y IV de BDNF</p> | <p>Los sujetos con TLP tenían un estado de metilación más alto en ambos exones que los controles. Cuanto mayor era el número de traumas infantiles, mayor era el estado de metilación. Encontramos una relación entre el maltrato infantil y una mayor metilación del ADN de BDNF.</p> |

| | | | | | | | |
|--|--------------------------|---|--|------------|------------------------|---|--|
| <p>Thaler et al. (36) Mar 2014.</p> | <p>Casos y controles</p> | <p>64 mujeres con bulimia nerviosa (BN) (32 con formas extremas de abuso y 32 que negaron abuso) y 32 mujeres control.</p> | <p>Explorar la posibilidad de que la metilación del gen BDNF es más característica de personas con BN que reportaron exposición al abuso infantil que aquellas que lo negaron. Esto podría ser más pronunciado en las personas con BN con TLP comórbido.</p> | <p>CTQ</p> | <p>EDE, DSM-IV</p> | <p>Metilación del gen BDNF.</p> | <p>Los grupos compuestos por personas con abuso infantil o TLP tenían niveles altos de metilación en sitios CpG seleccionados. La BN, especialmente cuando coexiste con abuso infantil o TLP se asocia a metilación elevada de la región promotora de BDNF.</p> |
| <p>Groleau et al. (28) Octubre 2013.</p> | <p>Casos y controles</p> | <p>Casos: Total de 52 (8 con TEB+TLP, 44 TEB sin TLP). 26 de ellas tenían alta tasa de abuso y 26 que denegaron abuso. Controles: 19 mujeres sin TEB.</p> | <p>Explorar las asociaciones entre los niveles de metilación de DRD2 y experiencias previas de abuso infantil y TLP comórbido de trastornos del espectro bulímico (TEB).</p> | <p>CTQ</p> | <p>DSM-IV, EDE</p> | <p>Metilación de la región promotora del receptor de dopamina D2 (DRD2)</p> | <p>Mujeres con TEB con codiagnóstico de TLP mostraron un aumento significativo de la metilación promedio de la región promotora de DRD2, en comparación con el grupo de mujeres sin trastorno alimentario y con el grupo de mujeres con TEB sin TLP comórbido.</p> |

| | | | | | | | |
|--|-----------------------------|---|--|---------------|-------------------------------|--|---|
| <p>Perroud et al. (31) Sept 2015.</p> | <p>Estudio trans-versal</p> | <p>Tres grupos distintos: TLP (116 sujetos), TDAH (111 sujetos) y TB (122 sujetos). En total, 346 sujetos.</p> | <p>Investigar el perfil de metilación del gen 5-HT3AR en sujetos adultos que padecen TB, TLP y TDAH, de los cuales se conocen antecedentes de maltrato infantil.</p> | <p>CTQ</p> | <p>DSM-IV (>5)</p> | <p>Estado de metilación del ADN de ocho CpGs del gen 5HT3AR.</p> | <p>El maltrato infantil (abuso físico especialmente) tuvo un gran impacto en los niveles de metilación de 5-HT3AR. Estos cambios epigenéticos podrían tener un impacto sobre la gravedad del trastorno.</p> |
| <p>Arranz et al. (33) 2021.</p> | <p>Casos y controles</p> | <p>Casos: Mujeres con TLP + abuso infantil (49) y sin abuso infantil (47). Control: 44 pacientes sanos.</p> | <p>Discernir los eventos epigenéticos que contribuyen al TLP e investigar la contribución del trauma infantil a esos eventos.</p> | <p>CTQ-SF</p> | <p>DSM-IV, DIB-R, MSI-BPD</p> | <p>Estudio de metilación del ADN de todo el genoma.</p> | <p>Las alteraciones epigenéticas (AE) en el cromosoma X y en genes estrogénicos podrían contribuir al desarrollo de TLP y explicar las diferencias entre géneros. El abuso infantil puede modular la magnitud de las AE que contribuyen al TLP.</p> |

TLP: Trastorno Límite de Personalidad; BN: Bulimia Nerviosa; DM: Depresión Mayor; TB: Trastorno Bipolar; TEB: Trastorno del Espectro Bulímico; TDAH: Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad; TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático

7.3 Síntesis de los resultados

De los artículos incluidos en esta revisión sistemática todos eran estudios observacionales, dentro de los cuales 7 de ellos seguían un modelo de estudio de casos y controles y 3 de ellos de estudio transversal.

El total de los estudios se llevaron a cabo durante los últimos diez años (desde el 2011 hasta el presente) y fueron desarrollados 2 de ellos en España (29,33), 2 en Alemania (30,35), 4 en Suiza (27,31,32,34) y 2 en Canadá (28,36).

En cuanto a las características de la población de los estudios, la participación total ha sido de 1640 sujetos. Dentro de los estudios de casos y controles, podemos dividir a los sujetos en 569 casos y 398 controles en total. El resto, 673 sujetos, formaron parte de los estudios transversales. Los diagnósticos de enfermedades psiquiátricas de los casos se basaron en los criterios descritos en el DSM-IV, salvo uno de los estudios más recientes realizado en 2021 que utilizó los criterios del DSM-V. Todos los estudios utilizaron el Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) o similares para evaluar la exposición al maltrato. La edad media de los participantes fue de 29 años. Nueve de los estudios incluyen participantes adultos con edades entre los 18 y 50 años, mientras que uno de los estudios fue realizado en niños y adultos jóvenes (35) entre 11 y 21 años, con una media de edad de 15 años. Por último, en cuanto al género de los participantes, cuatro de los estudios utilizan poblaciones solo femeninas y más del 85% de todos los casos son mujeres. El porcentaje de mujeres disminuye en los grupos control y varía entre el 40 y el 70%.

Los objetivos varían entre los diez estudios, pero todos examinan de una forma u otra la relación entre el maltrato infantil y las modificaciones epigenéticas, junto con su asociación al TLP. Cinco de los estudios exploraron los efectos en la metilación del gen NR3C1, dos de ellos en el gen BDNF, uno en el DRD2, uno en el 5-HT3AR y el último en genes estrogénicos y del cromosoma X. A continuación, se encuentran resumidas las principales características de los estudios junto con los resultados más relevantes en función de los objetivos planteados y de la evaluación del riesgo de sesgo.

1) Borderline personality disorder and childhood maltreatment: a genome-wide methylation analysis.

J. Prados et al. (27) elaboraron un estudio de casos y controles en febrero de 2015 con el objetivo de determinar si el maltrato infantil podría modificar de forma duradera los procesos epigenéticos por medio de una exploración de metilación del genoma completo en sujetos con TLP. Para ello utilizaron una muestra total de 189 sujetos, de los cuales 96 eran pacientes con TLP y alta tasa de abuso y 93 controles con trastorno depresivo mayor y baja tasa de abuso. La gravedad del maltrato infantil y el TLP se asociaron con varios CpG. El CpG más relevante en este estudio (cg04927004, $P=3.35 \times 10^{-39}$) se encontraba cerca del gen que codifica un microARN (*miR124-3*) de gran importancia para la diferenciación neuronal y neurogénesis y tenía un estado de metilación más bajo en sujetos con TLP que en los controles. Además, está significativamente asociado tanto a la gravedad del maltrato infantil como con el TLP, y podría estar involucrado en el camino que conduce desde los eventos adversos de la vida temprana hasta el trastorno en la edad adulta. Este miRNA se relaciona con dos genes cruciales en la regulación del eje HPA, NR3C1 y NR3C2, genes para los cuales se ha demostrado que el estado de metilación se modifica en relación con TLP o eventos adversos de la vida.

2) Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma.

Perroud et al. (32) elaboraron un estudio de casos y controles en diciembre de 2011 con el objetivo de investigar si el maltrato infantil y su gravedad se asocia con un aumento de la metilación del promotor del exón 1f NR3C1 en una muestra de 101 sujetos con TLP y 99 sujetos con trastorno depresivo mayor con alta y baja tasa de abuso infantil respectivamente, y 15 sujetos con depresión mayor y TEPT. Significativamente más sujetos con TLP informaron de antecedentes de todas las formas de abuso infantil comparado con los otros grupos de sujetos. Además, se encontraron niveles significativamente más altos de metilación de NR3C1 entre los sujetos con un diagnóstico de TLP que habían estado expuestos a un mayor número de tipos de abuso infantil en total en comparación con la muestra en su conjunto ($p=0.011$). La gravedad del abuso sexual infantil y el número de formas de abuso

se correlacionaron positivamente con el grado de metilación de NR3C1. Estos hallazgos sugieren que los procesos epigenéticos podrían mediar los efectos del maltrato en la psicopatología de la edad adulta a través de los efectos en la actividad del eje HPA.

3) Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment.

Radtke et al. (35) elaboraron un estudio transversal en mayo de 2015 con el objetivo de investigar las relaciones mutuamente dependientes entre el estrés de la vida temprana (EVT), las modificaciones epigenéticas y la salud mental, e investigar si la aparición simultánea de EVT y el aumento de metilación de hGR se acompaña de una mayor vulnerabilidad al desarrollo de psicopatología. Utilizaron a 46 participantes de entre 11 y 21 años (15 años de media) con variaciones en el grado de trauma infantil experimentado (evaluado con la entrevista KERF-I). Síntomas asociados a TLP fueron evaluados mediante un checklist utilizando criterios del DSM-IV. Se observaron correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la metilación de dos sitios CpG específicos y el estrés y mala salud psicológica. Se identificó una correlación positiva entre la metilación de un CpG ubicado en el exón 1F y el maltrato infantil, y además, la metilación de este mismo CpG también mostró una correlación positiva altamente significativa con los síntomas del TLP. Estos resultados indican una mayor vulnerabilidad a desarrollar una psicopatología en general, y TLP en particular, si el maltrato infantil se combina con una mayor metilación del gen hGR. Hay un efecto aditivo del maltrato infantil y la metilación hGR en la predicción de los síntomas asociados con el TLP.

4) Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder.

Martin-Blanco et al. (29) elaboraron un estudio transversal en junio de 2014 con el objetivo de evaluar la asociación entre el estado de metilación de NR3C1, la historia de trauma infantil de los pacientes y la gravedad clínica actual en sujetos con TLP. Para ello reclutaron a una muestra de 281 sujetos con TLP de 3 hospitales con unidades especializadas en este trastorno y analizaron el patrón de metilación

del exón 1F del gen NR3C1 (CpG del 6 al 13). Los análisis mostraron una correlación positiva significativa entre el estado de metilación de NR3C1 y el maltrato infantil, sobre todo con el abuso físico ($\beta=0.06$), así como entre el estado de metilación de NR3C1 y la gravedad clínica del TLP (medida a través del DIB-R con $\beta=0.18$ y las hospitalizaciones con $\beta=0.36$). Sus hallazgos proporcionan más evidencia sobre la asociación entre trauma infantil y la metilación de NR3C1 en sujetos con TLP, pero no asegura una relación entre la metilación y la gravedad clínica, ya que no se sabe si la gravedad clínica es la causa o la consecuencia de una mayor metilación de este gen.

5) Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in Borderline Personality Disorder.

Flasbeck et al. (30) desarrollaron un estudio de casos y controles en marzo de 2021 con el objetivo de investigar la asociación entre el maltrato infantil con la metilación de la región promotora 1F de NR3C1 y el intrón 7 de FKBP5 en sujetos con TLP. Para ello reclutaron a un grupo de 45 mujeres con diagnóstico de TLP según los criterios del DSM-V y 44 mujeres sanas como grupo control. Aunque los pacientes con TLP informaron de altos niveles de trauma infantil, no se encontró ninguna asociación con la metilación de FKBP5 ($p>0.05$), ya que no se logró alcanzar significación estadística después de la corrección. Contrariamente a sus predicciones, no se observó ningún efecto del maltrato infantil sobre la metilación del ADN. Además, no surgieron diferencias en la metilación entre el grupo de casos y el grupo control con respecto a FKBP5, aunque se produjo una pequeña diferencia, pero cuestionable con respecto al grado promedio de metilación en NR3C1.

6) Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene.

Perroud et al. (34) desarrollaron un estudio de casos y controles en enero de 2013 con el objetivo de investigar si el estado de metilación del ADN de los exones I y IV del gen BDNF es más alto en sujetos con TLP en comparación con un

grupo control, y si es así, si este aumento en la metilación en los sujetos con TLP está relacionado con el maltrato infantil. Para ello utilizaron un grupo de 115 sujetos diagnosticados de TLP mediante los criterios DSM-IV y un grupo control con 52 sujetos sanos. En este estudio pudieron demostrar que los sujetos con TLP tenían un estado de metilación significativamente mayor en ambos exones en comparación con los controles ($p=0.002$ para el exón IV y $p=0.001$ para el exón I). Además, cuanto mayor era el número de traumas infantiles, mayor era el estado de metilación ($p=0.005$), por lo que pudieron concluir que hay evidencia de la relación entre el maltrato infantil, un aumento de metilación de BDNF y el desarrollo de psicopatología en el adulto.

7) Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: associations with childhood abuse and borderline personality disorder.

Thaler et al. (36) realizaron un estudio de casos y controles en marzo de 2014 con el objetivo de explorar la posibilidad de que la metilación del gen BDNF podría ser más característica de personas con bulimia nerviosa (BN) que informaron de haber estado expuestas a abuso infantil que de las personas que negaron tales exposiciones. Así como, que la metilación del BDNF podría ser más pronunciada en las personas con BN que también presentaban un TLP comórbido. Para ello cogieron a 64 mujeres con BN (32 con formas extremas de abuso y 32 que negaron haber experimentado ningún tipo de abuso), y un grupo control con 32 mujeres sanas. Las participantes fueron evaluadas por síntomas de trastornos alimentarios, psicopatología comórbida y trauma infantil, y luego se les pidió que proporcionaran muestras de sangre para análisis de metilación. Examinando los efectos del TLP y el maltrato infantil se pudo ver que los grupos compuestos por individuos con abuso infantil o TLP tenían niveles particularmente altos de metilación en algunos sitios CpG (p -valores desde 0.001 hasta 0.013), comparado con el grupo control. Esto sugiere que la BN, especialmente cuando coexiste con abuso infantil o TLP, está asociada con una propensión a una metilación elevada en sitios específicos de la región promotora de BDNF, explorando la posibilidad de que cualquier cambio observado pueda atribuirse al TLP o a la exposición de abuso infantil, en lugar de directamente a la BN.

8) Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: Associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse.

P. Groleau et al. (28) elaboraron un estudio de casos y controles en octubre de 2013 con el objetivo de explorar las asociaciones entre los niveles de metilación de DRD2 y experiencias previas de abuso infantil y TLP comórbido de trastornos del espectro bulímico (TEB). El interés en el TLP se desarrolló *post hoc*, por lo que el estado de TLP en los sujetos no fue uno de los criterios de selección originales utilizados. En total escogieron a 52 mujeres con TEB, 8 de las cuales tenían TLP comórbido y 44 no. Además, 26 de esas mujeres tenían una alta tasa de abuso infantil, mientras que el resto denegaron abuso. Además, se escogieron 19 mujeres sin ningún TEB y que denegaron cualquier forma de maltrato infantil como controles. Una de las principales limitaciones de este estudio es la muestra de población, ya que el tamaño de la muestra del grupo TEB+TLP fue muy pequeño. Ningún sitio CpG parece ser particularmente distinto para un grupo frente a otro, sin embargo, sí que obtuvieron un efecto de grupo significativo asociado al estado de TLP. Descubrieron que las mujeres con TEB y TLP comórbido demostraban un aumento significativo de la metilación promedia de la región promotora de DRD2, en comparación con el grupo de mujeres sin TEB ($p < 0.05$) y con el grupo de mujeres con TEB sin TLP comórbido ($p < 0.05$). En relación con el trauma infantil, encontraron que el maltrato infantil podría tener efectos epigenéticos que afectan a la expresión génica en adultos, pero debido al pequeño tamaño muestral y a factores ambientales cambiantes, esto fue solo marginalmente significativo.

9) Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment.

Perroud et al. (31) realizaron un estudio transversal en septiembre de 2015 con el objetivo de investigar el perfil de metilación del gen 5-HT3AR (ocho CpGs concretos) en sujetos adultos con trastorno bipolar (TB), TLP y trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en los que se conocen antecedentes de maltrato infantil. Para ello, reclutaron a 3 grupos de pacientes distintos: 116 sujetos con TLP, 111 sujetos con TDAH y 122 sujetos con trastorno bipolar, sumando un

total de 346 sujetos, a los que se les pasó el CTQ para evaluar el maltrato infantil. Una de las principales limitaciones del estudio es que no utilizaron un grupo control con sujetos sanos con el que comparar los resultados obtenidos. Los pacientes con TLP sufrieron un maltrato infantil más severo comparado con los otros dos grupos, según las escalas del CTQ. En este estudio descubrieron que el maltrato infantil, especialmente el abuso físico infantil, tuvo un amplio impacto en los niveles de metilación de 5-HT3AR (específicamente con CpG3_II, CpG2_III y CpG5_III, con un p-valor de 0.001) y que estos cambios epigenéticos podrían tener un impacto en la gravedad del trastorno ($p < 0.05$). Los únicos efectos mediadores significativos fueron los relacionados con el abuso físico infantil y CpG2_III y CpG5_III en variables de severidad del trastorno (hospitalización previa, intentos de suicidio, etc). El gen 5-HT3AR puede ser un objetivo para la adversidad en la vida temprana y podría modular la aparición y la gravedad de los genotipos psiquiátricos en la edad adulta.

10) A genome-wide methylation study reveals X chromosome and childhood trauma methylation alterations associated with borderline personality disorder.

Arranz et al. (33) elaboraron un estudio de casos y controles en 2021 con el objetivo de distinguir los eventos epigenéticos que contribuyen al TLP e investigar la contribución del trauma infantil a esos eventos. Para realizar esto juntaron a un total de 140 sujetos, 96 de ellos con diagnóstico de TLP y 44 controles sanos. Dentro de los 96 sujetos con TLP, 49 de ellos cumplieron los criterios de experiencias traumáticas infantiles (mediante el CTQ) y 47 no los cumplían. Se realizó un estudio de metilación del ADN de todo el genoma humano. Las diferencias de metilación observadas entre pacientes con TLP y controles no coincidieron, en general, con las diferencias observadas al analizar el trauma infantil. Las diferencias en los niveles de metilación fueron mayores cuando se comparó el grupo de TLP + trauma frente a los controles que cuando se comparó el grupo de TLP sin trauma frente a los controles. Esto sugiere que el trauma infantil confiere alteraciones genómicas que modulan o aumentan la presentación y sintomatología del TLP. Los hallazgos más significativos ($p < 0.05$) se dieron en seis CpGs concretos (de los genes PQBP1, ZNF41 y RPL10), los cuales mostraban niveles de metilación disminuidos en pacientes con TLP comparado con el grupo control. Cinco de estos seis CpGs se

encontraban en el cromosoma X. En general, encontraron alteraciones epigenéticas en el cromosoma X y genes reguladores de estrógenos que pueden contribuir al desarrollo de TLP. Además, los eventos traumáticos infantiles modularon la magnitud de las alteraciones epigenéticas que contribuyen al TLP.

Para finalizar este apartado y como recapitulación de los resultados más significativos, en la **Tabla 4** a continuación se resume el efecto en la metilación de los distintos genes estudiados teniendo en cuenta la exposición a maltrato en la infancia y el desarrollo de trastorno límite de personalidad.

Tabla 4.

Exposición, efecto sobre la metilación en genes concretos y la consecuencia sobre el TLP.

| ESTUDIO | EXPOSICIÓN | GEN | METILACIÓN | DESARROLLO DE TLP |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|--------------------------------------|
| Prados et al. | Maltrato infantil | NR3C1 (miRNA) | <u>Disminuida</u> | Aumento del riesgo de TLP |
| Perroud et al. 2011 | Abuso sexual o negligencia | NR3C1 (exón 1F) | Aumentada | Aumento del riesgo de TLP |
| Radtke et al. | Maltrato infantil | hGR (NR3C1) | Aumentada | Aumento del riesgo de TLP |
| Martin-Blanco et al. | Abuso físico y negligencia emocional | NR3C1 (exón 1F) | Aumentada | Riesgo de aumento de gravedad de TLP |
| Flasbeck et al. | Maltrato infantil | NR3C1 (exón 1F), FKBP5 | <u>Sin diferencia</u> en metilación. | Ninguna |
| Perroud et al. 2013 | Maltrato infantil | BDNF | Aumentada | Aumento del riesgo de TLP |
| Thaler et al. | Abuso físico y/o sexual | BDNF | Aumentada | No se puede confirmar. |
| Groleau et al. | Abuso físico y/o sexual | DRD2 | Aumentada en TLP (Maltrato infantil no significativo). | No se puede confirmar. |
| Perroud et al. 2015 | Abuso físico | 5-HT3AR | Aumentada | Riesgo de aumento de gravedad de TLP |
| Arranz et al. | Maltrato infantil | Cr. X, genes estrogénicos | <u>Disminuida</u> | Aumento del riesgo de TLP |

Los efectos en la metilación que se salen de la normalidad se encuentran subrayados.

7.4 Análisis del riesgo de sesgo

El análisis del riesgo de sesgo y calidad metodológica de cada estudio individual se encuentra en el *Anexo 3* (estudios casos y controles) y en el *Anexo 4* (estudios transversales).

A continuación, se encuentran dos tablas (**Tabla 5 y 6**) resumiendo en análisis del riesgo de sesgo de cada estudio. Respecto a los estudios de casos y controles podemos ver que cuatro han sido categorizados como estudios con moderado riesgo de sesgo y tres con bajo riesgo de sesgo. El bloque de selección ha sido muy satisfactorio en general, mientras que el de comparabilidad y exposición dependía más del estudio. En el bloque de exposición, la mayoría de estudios no tuvieron en cuenta la tasa de falta de respuesta y la entrevista no estaba cegada al estado de caso o control, resultando en una puntuación más baja.

Tabla 5.

Resumen del análisis del riesgo de sesgo en estudios de casos y controles.

| CASOS Y CONTROLES | | | | | |
|------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|--------------|------------------------|
| | SELECCIÓN | COMPARABILIDAD | EXPOSICIÓN | TOTAL | SESGO |
| <i>Prados et al. 2015</i> | 3 | 2 | 1 | 6 | Moderado riesgo |
| <i>Groleau et al. 2013.</i> | 4 | 2 | 1 | 7 | Bajo riesgo |
| <i>Flasbeck et al. 2021.</i> | 4 | 0 | 2 | 6 | Moderado riesgo |
| <i>Perroud et al. 2011.</i> | 3 | 2 | 2 | 7 | Bajo riesgo |
| <i>Arranz et al. 2021.</i> | 4 | 1 | 0 | 5 | Moderado riesgo |
| <i>Perroud et al 2013.</i> | 3 | 2 | 2 | 7 | Bajo riesgo |
| <i>Thaler et al. 2014.</i> | 3 | 0 | 1 | 4 | Moderado riesgo |

En cuanto a los estudios transversales (tres en total) tenemos 2 que se consideran que tienen un bajo riesgo de sesgo mientras que uno tiene un moderado riesgo de sesgo. Entre los diferentes ítems, los números 3, 5 y 11 no han sido cumplidos por ninguno de los tres estudios. Los ítems 3 y 11 hacen referencia al sesgo de selección, mientras que el ítem 5 al sesgo de información.

Tabla 6.

Resumen del análisis del riesgo de sesgo en estudios transversales.

| TRANSVERSALES | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | TOTAL | SESGO |
| <i>Perroud et al 2015.</i> | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8 | Bajo riesgo |
| <i>Radtko et al. 2015.</i> | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 | Moderado riesgo |
| <i>M. Blanco et al. 2014.</i> | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8 | Bajo riesgo |

8. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión era identificar estudios existentes que determinaran el efecto del maltrato infantil sobre la epigenética humana y la relación que esto tiene con el subsecuente desarrollo de TLP. A través de una revisión sistemática de la literatura se identificaron diez estudios, en los cuales se explora la participación de seis genes diferentes. Dos de los estudios se centraron en analizar el patrón de metilación de todo el genoma, mientras que el resto lo hizo de genes específicos previamente definidos. La mayoría de los estudios se centraron en genes implicados en el eje HPA (tanto el sistema de glucocorticoides como el de neurotransmisores serotoninérgicos y dopaminérgicos), y en los que codifican la proteína BDNF, y encontraron que ciertas modificaciones epigenéticas en *loci* genéticos específicos pueden tener efectos mediadores significativos en la asociación entre maltrato infantil y TLP.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión hablan sobre los genes implicados en la regulación del eje HPA, sobre todo aquellos que regulan la señalización de glucocorticoides, como pueden ser los genes NR3C1 y FKBP5, ya que son los que más evidencia tienen. Atendiendo al conjunto de estudios que hablaban sobre el gen **NR3C1** (cinco en total), la mayoría de estos observaron asociaciones significativas entre el maltrato infantil, el patrón de metilación y el desarrollo de TLP en el adulto, pero existe cierta variabilidad en los hallazgos. Tres de los estudios (29,32,35) demostraron un incremento en la metilación de NR3C1, mientras que *Prados et al* (27) encontraron una reducción en la metilación y *Flasbeck et al* (30) vieron que no había ningún efecto. *Prados et al.* realizaron un análisis del genoma completo, y a pesar de que el resultado fuese una metilación disminuida en un CpG concreto, el efecto en el desarrollo de TLP era el mismo que los otros tres estudios realizados solo sobre el gen concreto. Estos hallazgos inconsistentes sugieren que la interacción entre el maltrato infantil, la metilación y la respuesta del eje HPA es compleja e involucra a factores moduladores adicionales. Además, distintos antecedentes psiquiátricos, genéticos y el tipo de tejido evaluado podrían actuar como factores de confusión. A pesar de la versatilidad en los resultados, se puede sugerir que la actividad de NR3C1 podría tener un efecto mediador en la patogénesis del maltrato infantil al TLP.

En cuanto al gen **FKBP5** solo *Flasbeck et al* (30) estudiaron este gen, y observaron que no había ninguna diferencia en la metilación de este gen entre los casos (sujetos con TLP) y controles (sujetos sanos) y no se encontró ninguna asociación al no alcanzar significación estadística. Esto podría deberse principalmente al bajo tamaño muestral, pero la literatura que se centra en la metilación de este gen también ha mostrado efectos inconsistentes. Diversos estudios previos (*Bustamante et al.* (45), *Klinger-Konig et al.* (46), *Yeo et al.* (47)) no encontraron asociaciones significativas entre el maltrato y la metilación de FKBP5, mientras que *Klengel et al.* (48) concluyeron que el abuso infantil se asociaba a una menor metilación de este gen. En relación a la metilación y su relación con el TLP no existen estudios previos con los que comparar los hallazgos de *Flasbeck et al.*, ya que el grueso de los estudios está realizado en sujetos con síntomas relacionados con la depresión.

En relación al gen **BDNF**, dos de los estudios empleados propusieron que había una hipermetilación del gen en respuesta a el maltrato infantil, lo que podría derivar en un aumento del riesgo de desarrollo de TLP. Ahora bien, aunque la mayoría de estudios previos coincidían con esto, otros estudios más novedosos llegaron a encontrar resultados contradictorios, como correlaciones negativas entre el maltrato y la metilación del gen (50) o incluso ausencia de asociación. Se ha de tener en cuenta que la mayor parte de estudios fueron realizados en pacientes con trastornos depresivos, ya que es de las patologías más comunes, y hay muy pocos estudios realizados en sujetos con TLP. Además, los estudios con resultados contradictorios no incluían grupos control apropiados por lo que la generalización de estos resultados es limitada y la asociación con un incremento de riesgo de TLP es controvertida.

A pesar del creciente interés en la contribución del sistema dopaminérgico a la alimentación y la patología de la personalidad, solo dos estudios previos (51, 52) han estudiado los trastornos alimentarios y los niveles de metilación de genes dopaminérgicos, y ningún estudio se ha centrado en los trastornos de personalidad. *Groleau et al.* (28) hicieron un estudio con sujetos con TEB (dentro de los cuales una parte tenía TLP comórbido) y con sujetos sanos para analizar el patrón de metilación del gen **DRD2**, y concluyeron una hipermetilación del gen DRD2 en sujetos con TEB y TLP comórbido, comparado con sujetos en el grupo control,

mientras que la asociación del abuso infantil y las modificaciones epigenéticas de este gen solo alcanzaron una diferencia marginal. Ellos mismos atribuyen este resultado a que su muestra era demasiado pequeña para detectar un efecto estadísticamente significativo entre el abuso y la metilación. En cuanto al efecto sobre el riesgo de desarrollo de TLP en el futuro, no podemos confirmar esta asociación mediante este estudio ya que la muestra de sujetos con TLP era muy baja. No obstante, el aumento de metilación generalmente se asocia con el silenciamiento de un gen que en este caso conduciría a un funcionamiento dopaminérgico más bajo en los receptores D2. Esto es consistente con los hallazgos que asocian una baja función dopaminérgica a rasgos relacionados con la desregulación emocional y de los impulsos, como es característico en el TLP, por lo que esta investigación podría verse como una investigación piloto en este campo.

La serotonina es considerada como un neurotransmisor clave implicado en el desarrollo de la personalidad normal. Se ha demostrado que rasgos como la impulsividad y la agresión, comunes en pacientes con TLP, están asociados a una capacidad de respuesta serotoninérgica reducida (53), por lo que es de gran interés en pacientes con TLP. El receptor de serotonina 3A (**5-HT3AR**) ha sido asociado previamente con una variedad de trastornos psiquiátricos e interactúa con el estrés en la vida temprana, como puede ser el maltrato infantil. *Perroud et al* (31) descubrieron que el abuso físico infantil tenía un amplio impacto sobre los niveles de metilación de 5-HT3AR en varios sitios CpGs y que estos cambios epigenéticos podrían tener un impacto sobre la gravedad del trastorno, en este caso TLP. Además de este estudio, se han realizado varias investigaciones acerca de la asociación del sistema serotoninérgico, el maltrato infantil y el TLP, en concordancia con nuestros resultados, pero la mayoría estudiaban distintos SNPs de genes serotoninérgicos y ninguno antes lo había hecho en relación al patrón de metilación, por lo que este estudio se considera pionero en este ámbito.

Por último, *Arranz et al* (33) realizaron un análisis de la metilación de todo el genoma humano y concluyeron que el trauma infantil podría modular la magnitud de alteraciones epigenéticas que contribuyen al TLP. Los hallazgos más relevantes se dieron en **genes procedentes del cromosoma X y en genes reguladores de estrógenos**, los cuales tenían una disminución en la metilación. Además, estos resultados podrían explicar las diferencias en la prevalencia y presentación del

trastorno entre hombres y mujeres, no obstante, se requiere confirmación adicional con muestras de mayor tamaño.

8.1 Limitaciones

Antes de formar conclusiones en base a nuestros estudios se han de tener en cuenta ciertas limitaciones. Estas limitaciones se pueden dividir en las propias de los estudios incluidos y en aquellas propias del proceso de revisión.

Empezando por las limitaciones inherentes a los estudios, vemos que en cuatro de los diez estudios la muestra utilizada es 100% femenina, mientras que en el resto de estudios la gran mayoría de participantes también son mujeres, lo que podría conducir a resultados sesgados por género. No obstante, la prevalencia de TLP es mayor en mujeres y hay evidencia que sugiere que las mujeres se ven más afectadas por este trastorno que los hombres (4), pero habrá que tener esto en cuenta a la hora de extrapolar los resultados a toda la población. Asimismo, hay relativamente pocos estudios disponibles sobre el tema y los estudios existentes están significativamente limitados debido a su tamaño muestral pequeño (desde 46 hasta 346 participantes dependiendo del estudio en nuestro caso), lo que podría dificultar la conclusividad de los resultados y nos haga cuestionar la importancia clínica de ellos.

En lo que respecta a la epigenética, las medidas de metilación del ADN se han obtenido a través de biomarcadores periféricos (sangre periférica), en vez de tejido cerebral, lo que pone en duda la precisión de los resultados. A pesar de esto, cada vez hay más evidencia de que el uso de biomarcadores periféricos para evaluar trastornos psicopatológicos proporciona un indicador aceptable de los procesos neurobiológicos, especialmente cuando se trata de la epigenética (43), y ofrece una solución ya que no es ético utilizar métodos invasivos como podría ser una biopsia cerebral para las investigaciones. La evidencia sugiere que la metilación del ADN es un proceso dinámico que se ve alterado por diversos factores ambientales, como pueden ser la dieta, ejercicio, estrés, toxinas ambientales o el clima, por lo que dependiendo la zona en la que nos encontremos estos factores pueden variar. Esto limita la generalización de nuestros resultados al resto de la población (44). Además, muchos de los estudios carecen de muestras de

replicación, lo que sería interesante para ver de qué manera afectan los distintos factores ambientales.

Otra de las limitaciones a tener en cuenta es que la valoración de la exposición al maltrato infantil es autoinformada retrospectivamente en todos los estudios (mediante cuestionarios como el CTQ). Esto puede verse influido por distintos factores, como podría ser la memoria, por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Un punto a favor es que todos los estudios evaluaron el maltrato mediante métodos muy similares, así como el trastorno psiquiátrico, lo que hace que la comparación entre ellos sea más sencilla.

Por último, es importante recalcar que en el grueso de los estudios no hay control del sesgo de confusión que el uso de medicamentos puede tener en el análisis, lo cual podría haber influenciado los hallazgos. Asimismo, en relación al sesgo de confusión, no siempre se tienen en cuenta los mismos factores y sería imposible controlar todas las variables de confusión, por lo que muchas se quedan sin contabilizar. Un mejor conocimiento sobre los posibles factores de confusión y un mejor diseño del estudio podrían ayudar a obtener una visión más precisa.

Respecto a las limitaciones propias del proceso de revisión podemos puntualizar la reducida cantidad de artículos utilizados. Al ser un tema tan novedoso y a la vez específico existen una limitada cantidad de estudios. A la vez, el uso de tan solo dos bases de datos en nuestra búsqueda principal puede haber limitado nuestra búsqueda de estudios relevantes.

Por otro lado, el sesgo de publicación está muy vinculado a las revisiones sistemáticas, y hace referencia a la tendencia a publicar investigaciones con resultados significativos y a dejar de hacerlo en aquellas con resultados negativos o inconcluyentes (54). Debido a esto la revisión puede haber sobreestimado la asociación estudiada.

En cuanto a la fecha de publicación de los estudios incluidos, se estableció como criterio de inclusión aquellos publicados desde el 2011 (diez años atrás). En un principio queríamos incluir artículos desde el 2016 en adelante, pero la escasez de estudios nos obligó a ampliar el rango cinco años más, siempre teniendo en mente la idea de hacer una revisión lo más actualizada posible, con la literatura más reciente.

Una de las principales limitaciones de esta revisión es la gran heterogeneidad de los estudios identificados. Los estudios difieren mucho entre sí en las características de la muestra utilizada, así como en los objetivos y en las variables escogidas, lo que podría explicar los resultados contradictorios. Debido a esto, nuestra revisión es cualitativa y no proporciona información cuantitativa sobre el tamaño del efecto, disminuyendo la posibilidad de generalizar estos resultados a una población más amplia.

Por último, esta revisión incluye artículos que se centran en la metilación del ADN, ya que es el mecanismo más estudiado, y no incluyó estudios que abordaran otras modificaciones epigenéticas (como el microRNA o modificaciones de histonas), por lo que futuras investigaciones deberían centrarse en estos mecanismos para describir sus contribuciones específicas en este campo. Además, esta revisión no especifica los diversos tipos de experiencia traumática y no tiene en cuenta diversas variables demográficas, como la edad del niño al exponerse al trauma, la duración de la exposición o los antecedentes familiares, factores que juegan un papel vital en el desarrollo de los trastornos de personalidad, ya que se buscaba un enfoque más general y amplio.

9. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática se suma a la creciente evidencia sobre la relación entre el maltrato infantil y las modificaciones epigenéticas, así como su efecto en el riesgo de desarrollo de TLP en adultos.

La identificación de factores epigenéticos clave que intervienen en la génesis multifactorial del TLP plantea múltiples desafíos, sin embargo, los estudios revisados han producido varios hallazgos estadísticamente significativos que respaldan las hipótesis de que el TLP es un trastorno relacionado con el estrés neurológico. La gran mayoría de estudios concluyen que ciertas modificaciones epigenéticas (NR3C1, BDNF, 5-HT3AR) originan un aumento del riesgo de desarrollo de TLP, mientras que otros comentan el riesgo de aumento de gravedad del trastorno. Por otro lado, el maltrato infantil también se ha asociado repetidamente con modificaciones epigenéticas en *loci* específicos, como pueden ser NR3C1, BDNF, DRD2, 5-HT3AR, y muchos más no estudiados en esta revisión, y hay una amplia evidencia acerca de esto.

Ahora bien, existen asociaciones inconsistentes entre el maltrato infantil y la metilación de genes, pudiendo deberse a interacciones entre los genes y características de los participantes, su genotipo y la exposición al estrés, por lo que en futuras investigaciones habría que tratar de controlar estos factores. La gran mayoría de los estudios incluidos se han realizado en adultos que informaron retrospectivamente sobre su exposición al maltrato en edad temprana, lo que puede resultar problemático a la hora de establecer una relación causal entre el maltrato y las modificaciones epigenéticas. Asimismo, como hemos mencionado anteriormente, diversos factores ambientales pueden modificar la epigenética humana, por lo que decir que el maltrato infantil provoca ciertos cambios epigenéticos y que estos podrían ser mediadores del desarrollo posterior de TLP sería erróneo e impreciso.

Por lo tanto, teniendo en cuenta nuestros objetivos, podemos concluir lo siguiente:

- Hay evidencia suficiente que sugiere la existencia de una asociación entre el maltrato infantil y ciertas modificaciones epigenéticas, en concreto, en genes implicados en el eje HPA (NR3C1, DRD2, 5-HT3AR) y el gen BDNF.
- Se ha visto un aumento en el riesgo de desarrollo de TLP en adultos, así como un aumento en la gravedad de este trastorno en la mayoría de sujetos con las modificaciones epigenéticas anteriormente descritas.
- A pesar de que las modificaciones epigenéticas relacionadas tanto con el maltrato infantil como con el TLP sean muy similares y se haya visto un claro aumento de prevalencia del maltrato en sujetos con este trastorno, no podemos establecer una relación causal entre ambos debido a las múltiples limitaciones de los estudios. Existen múltiples factores externos que podrían alterar las variables de estudio dando un resultado no significativo y sesgado, por lo que no podemos afirmar que la epigenética sea el vínculo entre el maltrato infantil y el TLP.

9.1 Futuras investigaciones

Es importante tener en cuenta que la investigación actual en este campo es muy escasa, y con la presente revisión se espera poder justificar la necesidad de realizar más investigaciones sobre los aspectos epigenéticos del maltrato infantil y el TLP. Son necesarios estudios longitudinales para determinar los efectos del maltrato infantil en la epigenética a lo largo de un largo periodo de tiempo, preferiblemente hasta la edad adulta para ver la relación con los trastornos psiquiátricos, y con muestras o cohortes más homogéneas y de mayor tamaño para poder aclarar estas asociaciones.

El abuso infantil es un factor de riesgo importante para el desarrollo de TLP y es una preocupación ampliamente extendida entre la sociedad. Esto implica la necesidad de más investigación centrada en pacientes con TLP con o sin historia de abuso infantil para comprender los cambios que ocurren en respuesta a este trauma a nivel epigenético. Además, esto podría servir de base para futuras investigaciones relacionadas con posibles intervenciones en edades tempranas para prevenir o revertir el riesgo de desarrollo de este trastorno.

10. REFERENCIAS

1. Guendelman Simón, Garay Loreto, Miño Viviana. Neurobiología del trastorno de personalidad límite. Rev. méd. Chile [Internet]. 2014 Feb; 142(2):204-210.
2. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre trastorno límite de la personalidad. Fórum de Salud Mental y AIAQS, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre trastorno límite de la personalidad. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Pla Director de Salut Mental i Addiccions. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. Lancet. 2004 Jul 31-Aug 6;364(9432):453-61. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16770-6.
5. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. Lancet. 2011. 377(9759):74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61422
6. Mainali P, Rai T, Rutkofsky I H. From Child Abuse to Developing Borderline Personality Disorder Into Adulthood: Exploring the Neuromorphological and Epigenetic Pathway. Cureus. 2020 Jul 30; 12(7):e9474. doi:10.7759/cureus.9474
7. World Health Organization. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect; 2006.
8. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Reunión Consultiva sobre el Maltrato de Menores [Internet]; 31 de Marzo de 1999.

9. Mesa-Gresa P, Moya-Albiol L. Neurobiología del maltrato infantil: el 'ciclo de la violencia'. *Rev Neurol* 2011; 52: 489-503.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
11. Nuria Ordóñez-Cambor, Eduardo Fonseca-Pedrero, Mercedes Paino, Leticia García-Álvarez, Jua Pablo Pizarro-Ruiz, Serafín Lemos-Giráldez. Evaluación de experiencias traumáticas tempranas en adultos. *Papeles del Psicólogo* Vol 37(1). 2016;36–44.
12. Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., Handelsman, L. Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36 (3). 1997. 340-348.
13. Thabrew H, de Sylva S, Romans S. Evaluating childhood adversity. *Adv Psychosom Med [Internet]*. 2012;32:35–57.
14. Behn Alex, Vöhringer Paul A., Martínez Pablo, Domínguez Ana Paula, González Arantza, Carrasco María I. et al. Validación de la versión en español del Childhood Trauma Questionnaire-Short Form en Chile, en una muestra de pacientes con depresión clínica. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 2020 Mar; 148(3): 336-343.
15. Linehan MM. Dialectical behavior therapy for treatment of borderline personality disorder: implications for the treatment of substance abuse. *NIDA Res Monogr*. 1993;137:201–16.
16. Cattane N, Rossi R, Lanfredi M, Cattaneo A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and

mechanisms. *BMC Psychiatry*. 2017 Jun 15;17(1):221. doi: 10.1186/s12888-017-1383-2. PMID: 28619017; PMCID: PMC5472954.

17. Gunderson, John G.; Herpertz, Sabine C.; Skodol, Andrew E.; Torgersen, Svenn; Zanarini, Mary C. (2018). Borderline personality disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(), 18029–. doi:10.1038/nrdp.2018.29
18. American Psychiatric Association Publishing. The Structured Clinical Interview for DSM-V. Disponible en: <https://www.appi.org/products/structured-clinical-interview-for-dsm-5-scid-5>
19. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, Zanarini MC, Pérez Sola V. Validación de la versión española de la Diagnostic Interview for Bordelines-Revised (DIB-R) [Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Bordelines-Revised (DIB-R)]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004 Sep-Oct;32(5):293-8. Spanish. PMID: 15529214.
20. Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. 2011. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
21. Struck N, Krug A, Yuksel D, Stein F, Schmitt S, Meller T, et al. Childhood maltreatment and adult mental disorders – the prevalence of different types of maltreatment and associations with age of onset and severity of symptoms. *Psychiatry Res [Internet]*. 2020;293(113398):113398.
22. Observatorio de la Infancia de Andalucía. Maltrato Infantil. Cifras y Datos. Diciembre 2020. Disponible en: https://www.observatoriodelainfancia.es/ficherosoia/documentos/7309_d_CyD-MaltratoInfantil.pdf
23. Pandey R, Gupta S, Upadhyay A, Gupta RP, Shukla M, Mishra RC, et al. Childhood maltreatment and its mental health consequences among Indian

- adolescents with a history of child work. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2020; 54(5):496–508.
24. Parade SH, Huffhines L, Daniels TE, Stroud LR, Nugent NR, Tyrka AR. A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021; 11(1):134.
25. McDonald S. Understanding the genetics and epigenetics of bulimia nervosa/bulimia spectrum disorder and comorbid borderline personality disorder (BN/BSD-BPD): a systematic review. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2019; 24(5):799–814.
26. Cicchetti D, Hetzel S, Rogosch FA, Handley ED, Toth SL. An investigation of child maltreatment and epigenetic mechanisms of mental and physical health risk. *Dev Psychopathol* [Internet]. 2016; 28(4pt2):1305–17.
27. Prados J, Stenz L, Courtet P, Prada P, Nicastro R, Adouan W, et al. Borderline personality disorder and childhood maltreatment: a genome-wide methylation analysis: EWAS of borderline personality disorder. *Genes Brain Behav* [Internet]. 2015; 14(2):177–88.
28. Groleau P, Joober R, Israel M, Zeramdini N, DeGuzman R, Steiger H. Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014;48(1):121–7.
29. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Salazar J, Vega D, Andi6n O, et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014;57:34–40.

30. Flasbeck V, Brüne M. Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in Borderline Personality Disorder. *PLoS One* [Internet]. 2021; 16(3):e0248514.
31. Perroud N, Zewdie S, Stenz L, Adouan W, Bavamian S, Prada P, et al. Methylation of serotonin receptor 3a in adhd, borderline personality, and bipolar disorders: Link with severity of the disorders and childhood maltreatment: Research article: Epigenetics of 5HT3AR in psychiatric disorders. *Depress Anxiety* [Internet]. 2016;33(1):45–55.
32. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmänn A, Nicastro R, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2011;1(12):e59.
33. Arranz MJ, Gallego-Fabrega C, Martín-Blanco A, Soler J, Elices M, Dominguez-Clavé E, et al. A genome-wide methylation study reveals X chromosome and childhood trauma methylation alterations associated with borderline personality disorder. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021;11(1):5.
34. Perroud N, Salzmänn A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli ME, Furrer S, et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013;3(1):e207.
35. Radtke KM, Schauer M, Gunter HM, Ruf-Leuschner M, Sill J, Meyer A, et al. Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2015; 5(5):e571.
36. Thaler L, Gauvin L, Joober R, Groleau P, de Guzman R, Ambalavanan A, et al. Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder.

- Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry [Internet]. 2014; 54:43–9.
37. Thumfart KM, Jawaid A, Bright K, Flachsmann M, Mansuy IM. Epigenetics of childhood trauma: Long term sequelae and potential for treatment. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022; 132:1049–66.
38. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2012; 9(11):e1001349.
39. Wilson N, Robb E, Gajwani R, Minnis H. Nature and nurture? A review of the literature on childhood maltreatment and genetic factors in the pathogenesis of borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021; 137:131–46.
40. Wadji DL, Tandon T, Ketcha Wanda GJM, Wicky C, Dentz A, Hasler G, et al. Child maltreatment and NR3C1 exon 1F methylation, link with deregulated hypothalamus-pituitary-adrenal axis and psychopathology: A systematic review. *Child Abuse Negl* [Internet]. 2021; 122(105304):105304.
41. Bassir Nia A, Eveleth MC, Gabbay JM, Hassan YJ, Zhang B, Perez-Rodriguez MM. Past, present, and future of genetic research in borderline personality disorder. *Curr Opin Psychol* [Internet]. 2018;21:60–8.
42. Cecil CAM, Zhang Y, Nolte T. Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020;112:392–409.
43. Davies MN, Volta M, Pidsley R, Lunnon K, Dixit A, Lovestone S, et al. Functional annotation of the human brain methylome identifies tissue-specific epigenetic variation across brain and blood. *Genome Biol* [Internet]. 2012;13(6):R43.

44. Tammen SA, Friso S, Choi S-W. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2013;34(4):753–64
45. Bustamante AC, Aiello AE, Guffanti G, Galea S, Wildman DE, Uddin M. FKBP5 DNA methylation does not mediate the association between childhood maltreatment and depression symptom severity in the Detroit Neighborhood Health Study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2018;96:39–48.
46. Klinger-König J, Hertel J, Van der Auwera S, Frenzel S, Pfeiffer L, Waldenberger M, et al. Methylation of the FKBP5 gene in association with FKBP5 genotypes, childhood maltreatment and depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019;44(5):930–8.
47. Yeo S, Enoch M-A, Gorodetsky E, Akhtar L, Schuebel K, Roy A, et al. The influence of FKBP5 genotype on expression of FKBP5 and other glucocorticoid-regulated genes, dependent on trauma exposure. *Genes Brain Behav* [Internet]. 2017;16(2):223–32.
48. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* [Internet]. 2013;16(1):33–41.
49. Gerritsen L, Milaneschi Y, Vinkers CH, van Hemert AM, van Velzen L, Schmaal L, et al. HPA axis genes, and their interaction with childhood maltreatment, are related to cortisol levels and stress-related phenotypes. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017;42(12):2446–55.
50. Wang P, Zhang C, Lv Q, Bao C, Sun H, Ma G, et al. Association of DNA methylation in BDNF with escitalopram treatment response in depressed Chinese Han patients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;74(8):1011–20.
51. Pjetri E, Dempster E, Collier DA, Treasure J, Kas MJ, Mill J, et al. Quantitative promoter DNA methylation analysis of four candidate genes in anorexia nervosa: a pilot study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013;47(2):280–2.

52. Fieling H, Römer KD, Scholz S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2010;43(7):577–83.
53. Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, Lee R. Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectr* [Internet]. 2015;20(3):295–302.
54. Acerca del sesgo de publicación en literatura sobre antidepresivos. *Revista Colombiana de Psiquiatría* [Internet]. 2008 Mar; 37(1): 8-10.
55. Nikolova YS, Hariri AR. Can we observe epigenetic effects on human brain function? *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2015;19(7):366–73.

11. ANEXOS

Anexo 1: Criterios Diagnósticos del Trastorno Límite de Personalidad (DSM-IV y DSM-V).

Criterios diagnósticos del DSM-IV (10)

Un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y la efectividad, y una notable impulsividad, que comienzan al principio de la edad adulta y se dan en diversos contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes ítems:

- 1- Esfuerzos frenéticos para evitar un abandono real o imaginado. Nota: No incluir los comportamientos suicidas o de automutilación que se recogen en el Criterio 5.
- 2- Un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre los extremos de idealización y devaluación.
- 3- Alteración de la identidad: autoimagen o sentido de sí mismo acusada y persistentemente inestable.
- 4- Impulsividad en al menos dos áreas, que es potencialmente dañina para sí mismo (p. ej., gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida). Nota: No incluir los comportamientos suicidas o de automutilación que se recogen en el Criterio 5.
- 5- Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes, o comportamiento de automutilación.
- 6- Inestabilidad afectiva debida a una notable reactividad del estado de ánimo (p. ej., episodios de intensa disforia, irritabilidad o ansiedad, que suelen durar unas horas y rara vez unos días)
- 7- Sentimientos crónicos de vacío.
- 8- Ira inapropiada e intensa o dificultades para controlar la ira (p. ej., muestras frecuentes de mal genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).
- 9- Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves.

Criterios diagnósticos del DSM-V (3)

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:

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

Anexo 2: Declaración PRISMA 2020: Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis).

Tabla 1

Lista de verificación PRISMA 2020

| Sección/tema | Ítem n.º | Ítem de la lista de verificación | Localización del ítem en la publicación |
|---|----------|---|---|
| TÍTULO | | | |
| Título | 1 | Identifique la publicación como una revisión sistemática. | |
| RESUMEN | | | |
| Resumen estructurado | 2 | Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2). | |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Justificación | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente. | |
| Objetivos | 4 | Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión. | |
| MÉTODOS | | | |
| Criterios de elegibilidad | 5 | Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis. | |
| Fuentes de información | 6 | Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez. | |
| Estrategia de búsqueda | 7 | Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados. | |
| Proceso de selección de los estudios | 8 | Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso. | |
| Proceso de extracción de los datos | 9 | Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso. | |
| Lista de los datos | 10a | Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger. | |
| | 10b | Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta. | |
| Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales | 11 | Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso. | |
| Medidas del efecto | 12 | Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados. | |
| Métodos de síntesis | 13a | Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5). | |
| | 13b | Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos. | |
| | 13c | Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis. | |
| | 13d | Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados. | |
| | 13e | Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión). | |
| | 13f | Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis. | |

| | | |
|---|-----|--|
| Evaluación del sesgo en la publicación | 14 | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones). |
| Evaluación de la certeza de la evidencia | 15 | Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace. |
| RESULTADOS | | |
| Selección de los estudios | 16a | Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1). |
| | 16b | Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos. |
| Características de los estudios | 17 | Cite cada estudio incluido y presente sus características. |
| Riesgo de sesgo de los estudios individuales | 18 | Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos. |
| Resultados de los estudios individuales | 19 | Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos. |
| Resultados de la síntesis | 20a | Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes. |
| | 20b | Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto. |
| | 20c | Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios. |
| | 20d | Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados. |
| Sesgos en la publicación | 21 | Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada. |
| Certeza de la evidencia | 22 | Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado. |
| DISCUSIÓN | | |
| Discusión | 23a | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias. |
| | 23b | Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión. |
| | 23c | Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados. |
| | 23d | Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones. |
| OTRA INFORMACIÓN | | |
| Registro y protocolo | 24a | Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada. |
| | 24b | Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo. |
| | 24c | Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo. |
| Financiación | 25 | Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión. |
| Conflicto de intereses | 26 | Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión. |
| Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales | 27 | Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión. |

Anexo 3: Evaluación del riesgo de sesgo con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios de casos y controles.

Anexo 3.1: Borderline personality disorder and childhood maltreatment: a genome-wide methylation analysis. Prados et al. 2015.

Selection:

1) Is the case definition adequate?

- a) **Yes, with independent validation** ★ (*Los casos fueron reclutados de un centro especializado en el tratamiento y cuidado de pacientes con TLP con una fuente de registro principal*).
- b) Yes, eg record linkage or based on self reports
- c) No description

2) Representativeness of the cases

- a) **Consecutive or obviously representative series of cases** ★ (*Todos los casos son de un hospital o clínica definida*).
- b) Potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) Community controls ★
- b) **Hospital controls** (*Los controles fueron reclutados a partir de admisiones consecutivas de los hospitales psiquiátricos de Montpellier y Ginebra*).
- c) No description

4) Definition of Controls

- a) **No history of disease (endpoint)** ★ (*Controles con DM sin signos de TLP, elegidos mediante escalas por tener dimensiones psicológicas que los distinguen claramente de sujetos con TLP*).
- b) No description of source

Comparability:

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) **Study controls for _____ (Select the most important factor.)** ★
- b) **Study controls for any additional factor** ★ (*This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.*)

(Se llevó a cabo un análisis multivariante ajustado por variables de confusión, los más importantes siendo el género y los tipos de células sanguíneas)

Exposure:

1) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (eg surgical records) ★
- b) Structured interview where blind to case/control status ★
- c) Interview not blinded to case/control status** *(Sí que se conoce el estado de casos o controles).*
- d) Written self report or medical record only
- e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) Yes** ★ *(CTQ en ambos).*
- b) No

3) Non-Response rate

- a) Same rate for both groups ★
- b) Non respondents described
- c) Rate different and no designation** *(No se menciona)*

Anexo 3.2: Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: Associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. Groleau et al. 2013.

Selection:

1) Is the case definition adequate?

- a) Yes, with independent validation** ★ *(Los casos fueron seleccionados como parte de un estudio a mayor escala realizado por un programa especializado con una fuente de registro principal).*
- b) Yes, eg record linkage or based on self reports
- c) No description

2) Representativeness of the cases

a) Consecutive or obviously representative series of cases ★ *(Todos los casos son de un hospital o área definida).*

b) Potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

a) Community controls ★ *(Los controles proceden de la misma comunidad que los casos).*

b) Hospital controls

c) No description

4) Definition of Controls

a) No history of disease (endpoint) ★ *(Se descartó cualquier antecedente de enfermedad, pasada o presente, mediante preguntas relevantes para el diagnóstico).*

b) No description of source

Comparability:

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

a) Study controls for _____ (Select the most important factor.) ★

b) Study controls for any additional factor ★ *(This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.*

(Análisis multivariante controlando variables de confusión: uso de medicación psicoactiva, índice de masa corporal, frecuencia de atracones y vómitos).

Exposure:

1) Ascertainment of exposure

a) Secure record (eg surgical records) ★

b) Structured interview where blind to case/control status ★

c) Interview not blinded to case/control status *(Sí que se conoce el estado de casos o controles).*

d) Written self report or medical record only

e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) Yes ★ *(CTI a ambos)*

b) No

3) Non-Response rate

- a) Same rate for both groups ★
- b) Non respondents described
- c) **Rate different and no designation** (*No se menciona*)

Anexo 3.3: Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in Borderline Personality Disorder. *Flasbeck et al. 2021.*

Selection:

1) Is the case definition adequate?

- a) **Yes, with independent validation** ★ (*Los casos fueron reclutados de una fuente de registro hospitalario*).
- b) Yes, eg record linkage or based on self reports
- c) No description

2) Representativeness of the cases

- a) **Consecutive or obviously representative series of cases** ★ (*Todos los casos fueron reclutados del Hospital Universitario de Bochum, área definida*).
- b) Potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) **Community controls** ★ (*Los controles proceden de la misma comunidad que los casos, elegidos a través de anuncios*).
- b) Hospital controls
- c) No description

4) Definition of Controls

- a) **No history of disease (endpoint)** ★ (*Los controles no tenían antecedentes de ninguna afección psiquiátrica*).
- b) No description of source

Comparability:

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) Study controls for _____ (Select the most important factor.) ★
- b) Study controls for any additional factor ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

(No hicieron análisis multivariante ni controlaron por ninguna variable).

Exposure:

1) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (eg surgical records) ★
- b) Structured interview where blind to case/control status ★
- c) Interview not blinded to case/control status.** *(Sí que se conoce el estado de casos o controles).*
- d) Written self-report or medical record only
- e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) Yes** ★ *(CTQ en ambos)*
- b) No

3) Non-Response rate

- a) Same rate for both groups** ★
- b) Non respondents described
- c) Rate different and no designation

Anexo 3.4: Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Perroud et al. 2011.*

Selection:

1) Is the case definition adequate?

- a) Yes, with independent validation** ★ *(Los casos fueron reclutados de una fuente de registro de un centro especializado).*
- b) Yes, eg record linkage or based on self-reports
- c) No description

2) Representativeness of the cases

a) Consecutive or obviously representative series of cases ★ *(Todos los casos fueron reclutados de un mismo centro y área definida, con el resultado de interés en un tiempo definido).*

b) Potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

a) Community controls ★

b) Hospital controls *(Los controles fueron reclutados de los hospitales psiquiátricos de Montpellier y Ginebra).*

c) No description

4) Definition of Controls

a) No history of disease (endpoint) ★ *(Los controles fueron evaluadas para diagnósticos psiquiátricos y excluidos si padecían TLP).*

b) No description of source

Comparability:

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

a) Study controls for _____(Select the most important factor.) ★

b) Study controls for any additional factor ★ *(This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)*

(El estudio controla múltiples factores de confusión: género, trastornos por uso de sustancias o alcohol, antecedentes de suicidio, tratamiento farmacológico actual, etc).

Exposure:

1) Ascertainment of exposure

a) Secure record (eg surgical records) ★

b) Structured interview where blind to case/control status ★

c) Interview not blinded to case/control status. *(Sí que se conoce el estado de casos o controles).*

d) Written self report or medical record only

e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) **Yes** ★

b) No

3) Non-Response rate

a) **Same rate for both groups** ★

b) Non respondents described

c) Rate different and no designation

Anexo 3.5: A genome-wide methylation study reveals X chromosome and childhood trauma methylation alterations associated with borderline personality disorder. Arranz et al. 2021.

Selection:

1) Is the case definition adequate?

a) **Yes, with independent validation** ★ (*Los casos fueron reclutados de una fuente de registro principal de un hospital*).

b) Yes, eg record linkage or based on self-reports

c) No description

2) Representativeness of the cases

a) **Consecutive or obviously representative series of cases** ★ (*Todos los casos fueron reclutados de la unidad de TLP ambulatoria del mismo hospital*).

b) Potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

a) **Community controls** ★ (*Los controles fueron reclutados de la población local*).

b) Hospital controls

c) No description

4) Definition of Controls

a) **No history of disease (endpoint)** ★ (*Los controles eran sujetos sanos sin antecedentes de enfermedad mental, uso de drogas o tratamiento con medicación psicotrópica*).

b) No description of source

Comparability:

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

a) **Study controls for _____ (Select the most important factor.)** ★
(*Los análisis se ajustaron por edad y presencia o ausencia de trauma*).

b) Study controls for any additional factor ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure:

1) Ascertainment of exposure

a) Secure record (eg surgical records) ★

b) Structured interview where blind to case/control status ★

c) **Interview not blinded to case/control status** (*Si que se conocía el estado de caso o control*).

d) Written self report or medical record only

e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) Yes ★

b) **No** (*Los controles no rellenaron el CTQ*).

3) Non-Response rate

a) Same rate for both groups ★

b) Non respondents described

c) **Rate different and no designation**

Anexo 3.6: Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. Perroud et al. 2013.

Selection:

1) Is the case definition adequate?

a) **Yes, with independent validation** ★ (*Los casos fueron reclutados de una fuente de registro principal médica*).

b) Yes, eg record linkage or based on self reports

c) No description

2) Representativeness of the cases

- a) Consecutive or obviously representative series of cases ★
- b) Potential for selection biases or not stated** (*No menciona el área de captación ni el hospital/clínica definida*).

3) Selection of Controls

- a) Community controls** ★ (*Los controles fueron reclutados de la misma población local que los casos*).
- b) Hospital controls
- c) No description

4) Definition of Controls

- a) No history of disease (endpoint)** ★ (*Sin antecedentes de TLP*).
- b) No description of source

Comparability:

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) Study controls for _____** (Select the most important factor.) ★
- b) Study controls for any additional factor** ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

(El estudio ajustó por edad, género, cambios en medicación sí/no y toma de antidepresivos sí/no).

Exposure:

1) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (eg surgical records) ★
- b) Structured interview where blind to case/control status ★
- c) Interview not blinded to case/control status** (*Sí se conocía el estado de caso o control*).
- d) Written self report or medical record only
- e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) Yes** ★
- b) No

3) Non-Response rate

- a) **Same rate for both groups** ★
- b) Non respondents described
- c) Rate different and no designation

Anexo 3.7: Methylation of BDNF in women with bulimic eating síndromes: associations with childhood abuse and borderline personality disorder. Thaler et al. 2014.

Selection:

1) Is the case definition adequate?

- a) **Yes, with independent validation** ★ (*Los casos fueron reclutados de una fuente de registro principal médica*).
- b) Yes, eg record linkage or based on self reports
- c) No description

2) Representativeness of the cases

- a) Consecutive or obviously representative series of cases ★
- b) **Potential for selection biases or not stated** (*No hace referencia al área de captación ni al hospital/clínica definida*).

3) Selection of Controls

- a) **Community controls** ★ (*Los controles son de la misma población local que los casos, reclutados a través de anuncios públicos*).
- b) Hospital controls
- c) No description

4) Definition of Controls

- a) **No history of disease (endpoint)** ★ (*Los controles fueron evaluados para la presencia de problemas psiquiátricos o tratamientos anteriores*).
- b) No description of source

Comparability:

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) Study controls for _____ (Select the most important factor.) ★

b) Study controls for any additional factor ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

(No han aplicado controles para comparaciones en sus análisis estadísticos).

Exposure:

1) Ascertainment of exposure

a) Secure record (eg surgical records) ★

b) Structured interview where blind to case/control status ★

c) Interview not blinded to case/control status *(Si se conoce el estado de caso o control).*

d) Written self report or medical record only

e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) Yes ★

b) No

3) Non-Response rate

a) Same rate for both groups ★

b) Non respondents described

c) Rate different and no designation *(No hace referencia a ello)*

Anexo 4: Evaluación del riesgo de sesgo de estudios transversales o de prevalencia con The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Methodology Checklist

Anexo 4.1: Methylation of serotonin receptor 3^a in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment. Perroud et al. 2015.

| <i>Major Components</i> | <i>Response options</i> | | |
|---|-------------------------|-----------|----------------|
| 1. Define the source of information (survey, record review) | Yes | No | Unclear |
| 2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications | Yes | No | Unclear |
| 3. Indicate time period used for identifying patients | Yes | No | Unclear |
| 4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based | Yes | No | Unclear |
| 5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants | Yes | No | Unclear |
| 6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements) | Yes | No | Unclear |
| 7. Explain any patient exclusions from analysis | Yes | No | Unclear |
| 8. Describe how confounding was assessed and/or controlled | Yes | No | Unclear |
| 9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis | Yes | No | Unclear |
| 10. Summarize patient response rates and completeness of data collection | Yes | No | Unclear |
| 11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained | Yes | No | Unclear |

Anexo 4.2: Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. Radtke et al. 2015.

| <i>Major Components</i> | <i>Response options</i> | | |
|---|-------------------------|-----------|----------------|
| 1. Define the source of information (survey, record review) | Yes | No | Unclear |
| 2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications | Yes | No | Unclear |
| 3. Indicate time period used for identifying patients | Yes | No | Unclear |
| 4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based | Yes | No | Unclear |
| 5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants | Yes | No | Unclear |
| 6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements) | Yes | No | Unclear |
| 7. Explain any patient exclusions from analysis | Yes | No | Unclear |
| 8. Describe how confounding was assessed and/or controlled | Yes | No | Unclear |
| 9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis | Yes | No | Unclear |
| 10. Summarize patient response rates and completeness of data collection | Yes | No | Unclear |
| 11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained | Yes | No | Unclear |

Anexo 4.3: Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *Martin-Blanco et al. 2014.*

| <i>Major Components</i> | <i>Response options</i> | | |
|---|-------------------------|-----------|----------------|
| 1. Define the source of information (survey, record review) | Yes | No | Unclear |
| 2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications | Yes | No | Unclear |
| 3. Indicate time period used for identifying patients | Yes | No | Unclear |
| 4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based | Yes | No | Unclear |
| 5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants | Yes | No | Unclear |
| 6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements) | Yes | No | Unclear |
| 7. Explain any patient exclusions from analysis | Yes | No | Unclear |
| 8. Describe how confounding was assessed and/or controlled | Yes | No | Unclear |
| 9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis | Yes | No | Unclear |
| 10. Summarize patient response rates and completeness of data collection | Yes | No | Unclear |
| 11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained | Yes | No | Unclear |