



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

## **Efecto de la estimulación magnética transcraneal repetitiva a 1 Hz sobre el control de impulsos en pacientes con trastorno límite de la personalidad.**

**TESIS**

que para obtener el grado de

**Licenciado en Psicología**

PRESENTA

**Erik Daniel Morelos Santana**

DIRECTOR: **M. en C. Julián V. Reyes López**

REVISORA: **Dra. Irma Yolanda del Río Portilla**

SINODALES: **Dra. Azalea Reyes Aguilar**

**Dra. Gabriela Orozco Calderón**

**Dra. Karina Simón Arceo**



Ciudad Universitaria, CDMX, 2017.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Reconocimientos



### INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM) a través de apoyo brindado por la Subdirección de Investigaciones Clínicas.

## **Agradecimientos**

Al Mtro. Julián Reyes López por su guía para la realización de este proyecto, por compartir sus conocimientos que se han convertido en herramientas de trabajo diarias, por su confianza y apoyo a través de estos años.

A la Dra. María García Anaya por sus consejos en distintas etapas de este proyecto y por su enseñanza en mi proceso de aprendizaje en el INPRFM.

A la Mtra. Ruth Alcalá por sus consejos para este proyecto, por compartir su trabajo conmigo y por alentarme a continuar.

Al Dr. Jorge González Olvera por integrarme a un inigualable equipo de trabajo en el INPRFM, por su apoyo en todo momento y por impulsarme a alcanzar nuevas metas.

A la Dra. Irma Yolanda del Río Portilla por sus observaciones que permitieron mejorar este trabajo.

A mis sinodales: Dra. Azalea Reyes Aguilar, Dra. Gabriela Orozco Calderón y a la Dra. Karina Simón por la dedicación de su tiempo y experiencia para la revisión de este trabajo.

Al Dr. Oscar Zamora Arévalo y a todos los integrantes del Espacio Compartido de Investigación por el apoyo brindado durante mi formación y por haber despertado y nutrido mi interés en la investigación.

A mis colegas y amigos: Zayra Velázquez, Ana Ruiz, Paulina Rugerio, Mario Pérez, Susana González, Juan A. Fernández-Figueroa, Alejandra Tejada, Jesús Rodríguez Nataren, Jesús Montes, Manuel Casariego, Ishwari Gutiérrez, Orelly Osorio, Andrea Ruiz, Alely Valencia y José Aguirre por permitirme compartir y vivir todo ése aprendizaje y experiencias.

Un agradecimiento especial a los pacientes y participantes que formaron parte de este trabajo por su invaluable esfuerzo para acudir a la intervención y a las evaluaciones.

Un profundo agradecimiento a la UNAM por darme las oportunidades que me permitieron llegar hasta aquí.

## **Dedicatorias**

*A mi madre Ivonne, por ser la fortaleza que siempre necesito.*

*A mi padre Jorge, por su apoyo en momentos cruciales.*

*A mis hermanos Eduardo, Jorge y Jared por su acompañamiento y enseñanza.*

*A Yessica, por su amor incondicional, por lo que hemos compartido y por lo que nos falta.*

# Índice

<b>Introducción</b> .....	2
<b>Capítulo 1</b> -Trastorno límite de la personalidad.....	3
<b>Capítulo 2</b> -Funciones inhibitorias.....	20
<b>Capítulo 3</b> -Estimulación Magnética transcraneal.....	27
<b>Capítulo 5</b> -Método.....	37
<b>Capítulo 6</b> -Resultados.....	48
<b>Capítulo 7</b> -Discusión y conclusiones.....	57
<b>Referencias</b> .....	67

## Abreviaturas

**AB** – Área de Brodman

**ApreMS** – Área premotora suplementaria

**CPFDL** – Corteza prefrontal dorsolateral

**COF** – Corteza orbitofrontal

**CCA** – Corteza cingulada anterior

**CFI** – Corteza frontal inferior

**CPT** – Tarea de desempeño continuo de  
Conners

**CS** – Control sano

**EEG** - Electroencefalograma

**ETB** – Estimulación theta burst

**EIB** – Escala de impulsividad de Barrat

**EMTr** – Estimulación magnética  
transcraneal repetitiva

**EEGQ** – Electroencefalograma cuantitativo

**IGT** – Test de apuestas de Iowa

**IRMf** – Imagen con resonancia magnética  
funcional

**ISRS** – Inhibidores selectivos de la recaptura  
de serotonina

**WHOQOL** – Escala de calidad de vida de la  
OMS

**WHODAS** - Evaluación sobre la discapacidad  
de la OMS

**M1** – Corteza motora primaria

**NRR** – Negatividad relacionada a  
retroalimentación

**NST**- Núcleo subtalámico

**PME** – Potencial motor evocado

**PPT** – Potencial positivo tardío

**PS** – Período silente

**PRE** – Potenciales relacionados a eventos

**TOL** – Torre de Londres

**TLP** – Trastorno límite de la personalidad

**CPFVL** – Corteza prefrontal ventrolateral

**SSRT** – Tiempo de reacción a la señal de alto

**SSD** – Retraso a la señal de alto

**ProbResp** – Probabilidad de responder ante  
una señal de alto

**UM** – Umbral motor

**WCST** – Test de clasificación de cartas de  
Wisconsin

# **Efecto de la estimulación magnética transcraneal a 1 Hz sobre el control de impulsos en pacientes con trastorno límite de la personalidad.**

## **Resumen**

El control de los impulsos depende de procesos de control cognitivo y control inhibitorio que se han visto afectados en pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP), propiciando un rasgo de comportamiento impulsivo el cual se ha relacionado con cambios anormales en el funcionamiento prefrontal a nivel estructural, funcional y en términos de activación y excitabilidad cortical, integrando una posible base neuroanatómica para esta disfunción. A su vez, ciertas técnicas de neuromodulación como la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), se ha propuesto como potencial herramienta terapéutica en el tratamiento del TLP debido a su capacidad de inducir cambios prolongados en el funcionamiento cerebral a través de su administración frecuente. Por lo anterior, se buscó evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr a 1 Hz de frecuencia administrada en la corteza prefrontal dorsolateral derecha sobre el control de impulsos. Para ello, se comparó el desempeño de un grupo de pacientes con TLP (n=10) y un grupo de controles sanos (n=10) antes y después de la intervención en medidas de control inhibitorio motor e impulsividad, así como mediante escalas de funcionalidad como calidad de vida y discapacidad. Se reporta un desempeño significativamente menor en inhibición motora, puntuaciones más altas en impulsividad, y una menor funcionalidad por parte de los pacientes con TLP frente a controles sanos, además, se reporta una disminución significativa en puntuaciones de impulsividad y un aumento en la capacidad de inhibición motora en pacientes con TLP posterior a la EMTr. Los resultados sugieren un potencial terapéutico de la EMTr en la reducción de la conducta impulsiva a través de posibles cambios en la excitabilidad de la corteza prefrontal dorsolateral derecha.

Palabras clave: CPFDL, EMTr, control inhibitorio, impulsividad, calidad de vida, discapacidad, trastorno límite de la personalidad.



## Introducción

La impulsividad es un rasgo característico en pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP), el cual se encuentra integrado por distintas facetas de comportamiento que incluyen falta de premeditación para actuar, búsqueda de experiencias excitantes y una falla en el sostenimiento de la atención (Whitheside y Lynam, 2001). Este rasgo se ha estudiado experimentalmente a través de las funciones inhibitorias, un tipo de funcionamiento ejecutivo que permite la supresión de acciones o ideas mediante intenciones internas o claves del entorno (Anderson y Weaver, 2009).

Los procesos de inhibición parecen emplear regiones laterales de la corteza prefrontal derecha para su ejecución (Rubia et al., 2003), lo cual permite relacionar el funcionamiento regiones frontales derechas con las deficiencias encontradas en las capacidades de inhibición y rasgos impulsivos en pacientes con TLP, permitiendo sugerir una posible base neuroanatómica para este rasgo (Ruocco et al., 2016).

Dichos cambios en la actividad prefrontal de pacientes con TLP han comenzado a ser estudiados mediante técnicas de neuromodulación (Zaman, 2014), un grupo de estrategias neurofisiológicas que permiten la manipulación de la actividad cerebral y la inducción de cambios en su funcionamiento (Fitzgerald et al., 2013).

Debido a que la impulsividad es una de las características de mayor consideración en el trastorno, por su estrecha relación con la conducta suicida (Links et al., 2003), la ira desmedida (Norling y Kim, 2010), consumo de sustancias o promiscuidad sexual (Mangassarian, 2015), se considera de gran importancia el estudio de intervenciones que vayan dirigidas específicamente a regiones cerebrales involucradas con el control inhibitorio y la impulsividad, para contribuir con la evidencia sobre la posible base neuroanatómica para este rasgo y sobre una potencial herramienta terapéutica en el manejo del trastorno.

Por lo anterior se planteó el presente estudio con el fin de determinar el efecto de una intervención neuromodularia sobre la impulsividad, el control inhibitorio y sobre variables de funcionalidad como calidad de vida y evaluación de la discapacidad, en pacientes con TLP.

# Capítulo 1

## Trastorno límite de la personalidad

### 1.1 Antecedentes históricos

Se cree que la palabra *personalidad* proviene del latín *persona*, que se refería a la máscara que llevaban los actores romanos en la representación de tragedias teatrales, la cual les permitía proyectar su papel al público (Feist et al., 2014). Una definición general asume que la personalidad es “un patrón de rasgos relativamente permanentes y de características singulares que confieren coherencia e individualidad al comportamiento de una persona” (Roberts y Mroczek, 2008, p.31).

A finales del siglo XIX el psicólogo Theodule Ribot intentó clasificar los tipos de caracteres a partir de dos rasgos, la sensibilidad y el nivel de actividad, proponiendo tres tipos de caracteres: el humilde, el contemplativo y el tipo emocional. Posteriormente, a inicios del siglo XX William McDougall a partir de tres dimensiones (intensidad, persistencia y afectividad) describió ocho tipos de temperamento: tenaz, voluble, inestable, desanimado, ansioso, esperanzado, apacible e inactivo. En esta misma época varios psiquiatras centraron su interés en lo que algunos psicólogos previamente denominaron “caracteres desviados” o “personalidades mórbidas” (Millon, 2012).

Kraepelin en 1921 fue de los primeros en describir un tipo de personalidad “irritable” que se ajusta a los criterios diagnósticos actuales para el TLP por ejemplo, la impulsividad, la inestabilidad afectiva y en relaciones interpersonales, la ira inapropiada y los actos de autolesión (González et al., 2006).

El término límite (*borderline* en inglés) fue introducido por Stern en 1938 para hacer referencia a un grupo de pacientes que ocupaban una “línea divisoria” entre dos grandes dominios nosológicos: el psicótico y el neurótico (Stern, 1938 en Choi-Kain y Rodríguez-Villa, 2015), posteriormente en los años 1960 Otto Kernberg delineó nuevamente esta clasificación incluyendo características como la difusión de la identidad, defensas primitivas (situaciones alternantes entre idealización y devaluación en relaciones interpersonales e identificación proyectiva) (Choi-Kain y Rodríguez-Villa, 2015). Finalmente este trastorno fue

incluido en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su tercera edición (DSM-III) en 1980 (González et al., 2006).

## **1.2 Definición y diagnóstico del Trastorno Límite de la Personalidad**

Los trastornos de personalidad se definen en el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos Mentales 4ª Edición Revisada (DSM-IV TR) (American Psychiatric Association, APA, 2000 p. 765) como “un patrón permanente e inflexible de experiencia interna y de comportamiento que se aleja de las expectativas culturales del sujeto, tiene su inicio en la adolescencia o principio de la edad adulta, es estable a lo largo del tiempo y causa malestar o perjuicios para el sujeto”, la cual no difiere de la edición más reciente de este manual (DSM-V de la APA, 2013).

Los trastornos de personalidad constituyen junto con el retraso mental el Eje II de la evaluación multiaxial del DSM-IV TR la cual permite una exploración sistemática de información clínica a través de cinco distintos ejes para el diagnóstico de trastornos mentales. Esta evaluación también incluye al Eje I (trastornos clínicos y otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica); Eje III (Enfermedades médicas); Eje IV (Problemas psicosociales y ambientales) y Eje V (Evaluación de la actividad global) (APA, 2000).

El Eje II a su vez tiene una división principal de trastornos de personalidad, denominados *clusters* (APA, 2000). El cluster A incluye a los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad, en los cuales los pacientes suelen presentar un comportamiento raro o excéntrico; el cluster B incluye al trastorno antisocial, límite, narcisista e histriónico de la personalidad, caracterizados por la presencia de dramatismo, emotividad e inestabilidad emocional. Por último, el cluster C incluye al trastorno por evitación, por dependencia y obsesivo compulsivo, en los cuales los pacientes se muestran ansiosos o temerosos principalmente.

El TLP pertenece al Cluster B (de tipo dramático o emocional) y el DSM-IV TR (APA, 2000) lo define como un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, autoimagen y afectividad, con conductas marcadas de impulsividad en áreas potencialmente dañinas. Es característica la presencia de esfuerzos frenéticos por evitar el

abandono real o imaginario, presencia recurrente de conductas de suicidio, automutilación, sentimientos de vacío y síntomas de disociación e ideación paranoide.

El diagnóstico incluye 9 criterios (Tabla 1) y al menos deben cumplirse 5 de ellos para ser diagnosticado con el trastorno (APA, 2000); el diagnóstico a través de estos criterios se conoce como perspectiva categórica.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos para el Trastorno Límite de la personalidad (TLP)**

1. Esfuerzos frenéticos para evitar un abandono real o imaginado.
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., sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida).
5. Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes, o comportamientos 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.

**Fuente: American Psychiatry Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. text rev.)*. Washington DC: American Psychiatric Association.**

El DSM-V (APA, 2013) propone, además de la perspectiva categórica, una perspectiva dimensional la cual busca dotar de una proporción a ciertos rasgos de personalidad

relevantes en el diagnóstico del trastorno y así conformar una sub-clasificación para cada paciente dependiendo del predominio de algún síntoma (Trull et al., 2011).

La perspectiva dimensional se construye a partir de siete aspectos generales para los trastornos de personalidad (A-G). De éstos, los últimos 5 (del C al G) hacen referencia a la inflexibilidad y continuidad de los rasgos en el tiempo y en diferentes contextos, la edad de inicio del trastorno y la posibilidad de que este no se explique mejor a través de una condición médica o estadio de desarrollo del individuo.

El criterio A hace referencia a las áreas de deterioro en el nivel individual e interpersonal, contempla 4 esferas de funcionamiento y el deterioro debe ser significativo en al menos dos (Tabla 2).

**Tabla 2. Criterio A: Nivel de funcionamiento interpersonal para el diagnóstico de TLP**

**A.** Disfunción moderada o mayor en el funcionamiento de la personalidad, manifestado por dificultades en dos o más de las siguientes cuatro áreas:

**Identidad:** Marcado empobrecimiento, pobremente desarrollada o auto-imagen inestable, a menudo asociado con una autocrítica excesiva, sentimientos crónicos de vacío; estados disociativos en situaciones de estrés.

**Autodirección:** Inestabilidad en objetivos, aspiraciones, valores o planes de carrera.

**Empatía:** Habilidad comprometida para reconocer los sentimientos y necesidades en los demás asociado con hipersensibilidad interpersonal (por ejemplo, tendencia a sentirse despreciado o insultado); percepciones de otros sesgadas hacia atributos negativos o vulnerabilidades.

**Intimidad:** Relaciones interpersonales cercanas conflictivas, intensas e inestables, marcadas por la desconfianza, demanda de atención y preocupación ansiosa con el abandono real o imaginario; las relaciones interpersonales cercanas a menudo son vistas en extremos de idealización y devaluación así como situaciones alternantes entre un sobre involucramiento y retirada.

**Fuente:** American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Association.

El criterio B cuenta con 7 rasgos de personalidad patológicos de los cuales es necesaria la presencia de 4 o más, de los cuales se debe cumplir al menos para impulsividad, toma de riesgo u hostilidad (Tabla 3).

**Tabla 3. Criterio B: Rasgos de personalidad patológicos para el diagnóstico de TLP**

**B.** Cuatro o más de los siguientes rasgos patológicos, de los cuales al menos uno debe ser impulsividad, toma de riesgo u hostilidad.

**Labilidad emocional** (un aspecto de Afectividad Negativa). Experiencias emocionales inestables y frecuentes cambios de humor, emociones que son fácilmente despertadas, intensas y/o fuera de proporción de acuerdo al evento o circunstancias.

**Ansiedad** (un aspecto de Afectividad Negativa): Sentimientos intensos de nerviosismo, tensión o pánico, a menudo en reacción a estrés interpersonal; preocupación acerca de los efectos negativos de experiencias desagradables del pasado y posibilidades negativas del futuro; sentimientos de miedo, aprehensión o amenaza por la incertidumbre; miedo a desmoronarse o perder el control.

**Inseguridad de separación** (un aspecto de Afectividad Negativa): Miedo al rechazo y/o a la separación de personas significativas, en asociación con miedos de dependencia excesiva y pérdida completa de autonomía.

**Depresión** (un aspecto de Afectividad Negativa): Frecuentes sentimientos de decaimiento, sentirse miserable y/o sin esperanza; dificultad para recuperarse de tales estados de ánimo, pesimismo acerca del futuro; vergüenza, baja autoestima, pensamientos de suicidio y conducta suicida.

**Impulsividad** (un aspecto de Desinhibición): Actos sobre el impulso del momento en respuesta a estímulos inmediatos, actos sobre una base momentánea o sin un plan o consideración de los resultados, dificultad para establecer o seguir planes; un sentido de urgencia y conductas de auto-daño bajo estrés emocional.

**Toma de riesgo** (un aspecto de Desinhibición): Involucramiento en actividades peligrosas, de riesgo o de auto-daño de forma innecesaria y sin medir consecuencias, desinterés por las limitaciones de uno y negación de la realidad del peligro personal.

**Hostilidad** (un aspecto de Antagonismo): Frecuentes sentimientos de ira, enojo o irritabilidad en respuesta a los menores desaires o insultos.

Fuente: American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Association.

### 1.3 Epidemiología

La prevalencia para el TLP se estima en 1 a 2% de la población general (Torgersen et al., 2001). En Estados Unidos de América (E.U.A) se ha estimado con este trastorno al 1.4% de la población (Lezenweger, 2008), representando en este mismo país el trastorno de personalidad más común en poblaciones clínicas (Skodol, 2002), el cual afecta del 15 al 20% del total de pacientes psiquiátricos hospitalizados y ambulatorios, de los cuales cerca del 75% son mujeres (Gunderson, 2011).

Existen estudios epidemiológicos en muestras grandes provenientes de países desarrollados como la Encuesta Nacional Epidemiológica sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas 2004-2005 (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, *NESARC* en inglés) realizada en EUA en una muestra nacional representativa de 34,653 participantes, la cual reveló que hasta 5.9% cumple con al menos un criterio para este trastorno (Zarini et al., 2011). También se ha reportado, a través de la misma encuesta, que hasta 2.7% cumple al menos 5 de los 9 criterios para el trastorno de acuerdo con el DSM-IV TR (Trull et al., 2010).

Algunos reportes en países europeos indican 1.3% de prevalencia en una muestra representativa de Gran Bretaña (Coid et al., 2009) y 1.1% en una de Holanda (Ten Have et al., 2016). Por otro lado, en un estudio de meta-análisis que incluyó 43 estudios provenientes de distintos países en muestras universitarias, arrojó una prevalencia de 9.7% en 26,343 participantes con un promedio de edad de 19.4 años (DE= 1.4) (Meaney et al., 2016).

En México, la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (2001-2002) estimó, a través de un análisis para desórdenes de personalidad en una sub-muestra de la encuesta (N=2362) (Benjet et al., 2008), que 1 de cada 17 adultos cumple criterios para al menos un desorden de personalidad, siendo los del Cluster A (de tipo raro o excéntrico) los de mayor frecuencia, además de una alta comorbilidad con desórdenes del Eje 1 del DSM-IV principalmente con trastornos de ansiedad (p. ej., crisis de angustia, trastorno obsesivo

compulsivo) (21.7%), trastornos del estado de ánimo (p. ej., trastornos depresivo mayor o distintas formas de depresión) (23.7%), trastornos relacionados con el control de impulsos (p. ej., trastorno explosivo intermitente) (29.4%) y trastornos relacionados con el uso de sustancias (p. ej., trastornos por uso de alcohol, cocaína, cannabis, etc.) (29.4 %).

En esta misma encuesta se estimó que 1 de cada 5 personas con un padecimiento del Eje 1 puede cumplir criterios para algún desorden de personalidad y que al menos uno de cada dos pacientes con un desorden de personalidad tiene algún padecimiento del Eje 1. De acuerdo con este estudio 6.1 % de los participantes cumplieron criterios para algún desorden de personalidad, de los cuales 4.6% correspondían a los del cluster A (raros o excéntricos), 2.4% cluster C (de tipo ansioso o temeroso) y finalmente 1.6% al cluster B.

Del total de participantes con un trastorno de personalidad sólo el 13.5% recibieron tratamiento para la salud mental en el último año, de los cuales el cluster C ocupa el 16.5% y el cluster A el 14.1%. El cluster B (donde está incluido el TLP) tiene el mayor porcentaje con el 20.9%.

#### **1.4 Neurobiología del TLP**

Una serie de cambios en la función cerebral han sido estudiados con el fin de establecer su relación con el comportamiento y con los rasgos de personalidad que caracterizan el TLP. En general estos hallazgos provienen de estudios de genética, de sistemas de neurotransmisión y de técnicas de imagen cerebral a nivel funcional y estructural.

Se ha propuesto hasta un 67% de heredabilidad para el TLP en gemelos (Torgersen et al., 2012), además, se han propuesto algunos genes que sugieren riesgo para padecer TLP. Algunos de estos genes son los que codifican para la enzima triptófano-hidroxilasa en el tipo 1 y 2 (TPH1, TPH2) que participan en la síntesis de serotonina.

En un estudio de Maurex et al. (2009) se reportó la asociación de un haplotipo (“una secuencia determinada de alelos en un cromosoma o parte del mismo” (Singleton, 2012, p. 198), de TPH1 (ACGCCG) con las puntuaciones de una prueba de impulsividad en pacientes con TLP. Se encontró este haplotipo hasta en 35% de pacientes que tuvieron bajo desempeño en la prueba, contra el 12% de los que tuvieron un desempeño normal.



En un estudio de Perez-Rodriguez et al. (2010) se relacionó la presencia del haplotipo (GGTG) del gen TPH2 con la presencia del diagnóstico de TLP, además de puntuaciones más altas en inestabilidad afectiva, conductas suicidas y de agresividad entre pacientes con TLP que portaban dicho haplotipo contra quienes no lo portaban.

Parte de la evidencia acerca de la base biológica del TLP se desprende de estudios con imagen cerebral, los cuales han reportado una serie de cambios en el funcionamiento de regiones relacionadas con el control cognitivo y sugieren una posible base biológica de las deficiencias reportadas en este tipo de control en pacientes con TLP.

Por ejemplo, un estudio realizado a través de la medición del metabolismo de glucosa con Tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography, *PET* en inglés) en pacientes con TLP en estado de reposo y controles sin patología psiquiátrica (Juengling et al., 2003), reveló un hipometabolismo en regiones como el cuneo izquierdo (AB 19) e hipocampo izquierdo, así como un hipermetabolismo en regiones del cíngulo anterior bilateral (AB 32), giro frontal superior bilateral (AB 8, 10), giro frontal inferior derecho (AB 45) así como la parte opercular del giro precentral derecho (AB 44).

Posteriormente en un estudio de Soloff et al. (2005), utilizando la misma metodología del estudio anterior, se reportó un hipometabolismo en regiones de la corteza orbitofrontal (COF) bilateral (AB 11) y del giro medial del lóbulo temporal derecho (AB 21) en estado de reposo.

Algunas anomalías estructurales han sido encontradas a través de morfometría basada en voxel (*Voxel-based morphometry, VBM* en inglés), una técnica que estima la cantidad específica de tejido, principalmente de sustancia gris pero también de sustancia blanca, en un área determinada (Kurth et al., 2015).

O'Neill et al. (2013) analizaron el volumen de materia gris en pacientes con TLP y lo compararon con el de controles sanos (CS). Encontraron una reducción significativa en el volumen de materia gris en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) derecha, caudado derecho e hipocampo derecho.

Algunos estudios han reportado disminución en el volumen de materia gris en regiones de la COF (AB 11, 47), regiones dorsales bilaterales de la corteza (AB 6, 8-10, 44-46) (Rossi et al., 2015), además de regiones del cíngulo anterior (AB 24) (Rossi et al., 2015; Goodman et al., 2011) y de la corteza frontal inferior (AB 47) en pacientes con TLP con antecedentes de abuso (incluían varios tipos de abuso) comparados con pacientes que no reportaban dicho abuso (Mondarotti et al., 2013).

Parte de la evidencia acerca de una posible disfunción de regiones corticales en pacientes con TLP ha sido generada por estudios con electroencefalograma (EEG), por ejemplo, a través de potenciales relacionados a eventos (PRE) (*ERP* por sus siglas en inglés) como los obtenidos a través de la onda P300 (Ruocco et al., 2016).

La onda P300 (también llamada P3) es un pico positivo en el registro electroencefalográfico aproximadamente a los 300 milisegundos (ms) posterior a una discriminación sensorial, detectada en regiones parieto-centrales (Picton, 1992). Un paradigma ampliamente utilizado para evocar el componente P300 se denomina "*Odball*" (por su nombre en inglés) el cual consiste en la detección de un tono distinto dentro de una serie de tonos iguales (Picton, 1992).

Usualmente, una amplitud mayor en la onda P3 se relaciona con una mayor actividad neuronal y una latencia mayor para el pico máximo con una mayor dificultad en el procesamiento de la tarea, además, es posible identificar un componente temprano (P3a) relacionado con un proceso de atención automática proveniente de regiones frontales y un componente tardío (P3b), el cual se relaciona con procesos atencionales auto-dirigidos provenientes de áreas temporales-parietales (Polich, 2011).

En un estudio de Meares et al. (2005) se reportaron deficiencias en el componente P3 en pacientes con TLP comparados con CS. Se encontró un retraso en la aparición del componente 3a; una deficiencia en la sincronización de los componentes 3a y 3b y un fallo en la habituación cortical identificada como una amplitud mayor del componente 3a por parte de los pacientes con TLP comparados con CS.

Los autores sugirieron cambios anormales en las regiones frontales de pacientes con TLP manifestadas por la falla en la habituación del componente 3a y por la dificultad en el

procesamiento de la tarea, reflejada como el retraso en la aparición de este componente. La desincronización temporal de los componentes 3a y 3b se interpretó como un fallo en la comunicación de regiones frontales con regiones parieto-centrales que participan en la generación de estos componentes.

Otro estudio de los mismos autores (Meares et al., 2011) buscó determinar si el aumento en la amplitud del componente 3a de su estudio anterior podía tener cierta lateralización. Para ello analizaron nuevamente la onda P3 en cada hemisferio por separado, comparando a pacientes con TLP y CS. Se encontró nuevamente una mayor amplitud del componente 3a posterior a la habituación en pacientes con TLP comparados con CS, además, se encontró una amplitud significativamente mayor en el hemisferio derecho comparado con el izquierdo en el grupo con TLP. En un análisis posterior, no se encontraron diferencias significativas en la amplitud del componente 3a proveniente del hemisferio izquierdo entre ambos grupos.

Los autores sugirieron que la falla en la habituación observada en pacientes con TLP podría reflejar una deficiencia en mecanismos inhibitorios en regiones frontales derechas, al menos durante el procesamiento de información que es evocada por el paradigma Odball y en la amplitud del componente 3a que se asocia con el funcionamiento prefrontal (Meares et al., 2011).

Resultados similares fueron reportados en un estudio de Williams et al. (2006), donde se analizó la actividad de 40 Hz (actividad gamma) en regiones frontales en pacientes con TLP y CS. La actividad gamma se ha propuesto como una forma de estimar la conectividad entre diferentes circuitos cerebrales, ya que mide el nivel de sincronización en diferentes regiones. En este estudio se utilizó el paradigma Odball usado para evocar actividad gamma y se obtuvo un componente temprano Gamma 1, el cual ocurre alrededor del inicio del estímulo y uno tardío, Gamma 2, el cual ocurre de 250 a 500 ms posterior al estímulo.

En pacientes con TLP se encontró un retardo significativo en la aparición del componente Gamma 1 así como una reducción del componente Gamma 2 cuando fueron comparados con CS. De acuerdo con los autores, el retardo en el componente Gamma 1, al igual que el componente temprano de la onda P300 (P3a), indica una actividad evocada disminuida

relacionada con regiones frontales y por otro lado, el componente Gamma 2 proporciona información acerca de una disminución en la sincronización de regiones posteriores (parietales) durante la tarea, sugiriendo nuevamente deficiencias en la comunicación de regiones frontales con regiones parietales.

Existen otras evidencias acerca del funcionamiento cortical en pacientes con TLP que brindan información sobre las fallas en la regulación emocional, por ejemplo, estudios realizados con potenciales positivos tardíos (PPT o *Late positive potentials*, *LPP* en inglés), un tipo de ondas que reflejan actividad cerebral durante el procesamiento emocional, producidas a 300 ms a partir de la presentación del estímulo y en distintas ventanas de tiempo que pueden llegar a los 1000 ms (Bamford et al., 2015).

En un estudio de Marissen et al. (2010) se analizaron los PPT en un grupo de pacientes con TLP y se compararon con CS. Se evaluó a ambos grupos con una tarea donde se presentaban imágenes con contenido emocional negativo, positivo y neutro. Los autores reportaron un aumento significativo en la amplitud del PPT en los pacientes con TLP cuando respondían a la condición negativa, sugiriendo una mayor reactividad ante estímulos negativos cuando se comparó con el grupo CS.

Las evidencias revisadas hasta el momento muestran diferencias en la función cerebral entre pacientes con TLP y CS, las cuales se han propuesto como probable base neurobiológica de algunos síntomas presentes en el trastorno. Además, estas diferencias se han asociado con en el funcionamiento cognitivo y con la conducta impulsiva (conducta suicida, ira inapropiada, toma de riesgo, hostilidad, etc.), evidencia que ha sido provista por la perspectiva neuropsicológica (Ruocco, 2005).

### **1.5 Funcionamiento Ejecutivo en el Trastorno Límite de la Personalidad**

Las funciones ejecutivas forman un conjunto de capacidades que permiten formular objetivos, planearlos y llevarlos a cabo efectivamente (Lezak, 1972). Cohen (2015) las define como las capacidades que permiten dirigir la función mental y la conducta de acuerdo a un *set* de intenciones internamente representadas, como el mantenimiento de información en línea contra la distracción, supresión de conductas indeseables o responder flexiblemente a circunstancias novedosas, también las llama control cognitivo.

Los fallos en funciones ejecutivas en pacientes con TLP no se atribuyen a déficits concretos sino a dominios no-específicos de funcionamiento ejecutivo, los cuales participan en múltiples formas de este funcionamiento (Ruocco, 2005; Haggenhoff et al., 2013; McClure et al., 2016), donde el afecto juega una papel importante como desorganizador de este control en el trastorno (Fertuck et al., 2006).

### **Memoria de trabajo**

Los reportes sobre deficiencias en memoria de trabajo incluyen fallas en la evocación de información previamente proporcionada. Por ejemplo, se reportaron puntuaciones significativamente más bajas en la evocación de una lista de palabras, entre pacientes con TLP y CS, sin ninguna diferencia significativa entre pacientes con TLP y pacientes con otro desorden de personalidad (Seres et al., 2006).

En otro estudio, se evaluó a pacientes con TLP y a un grupo de CS a través de una tarea de igualación a la muestra en tres condiciones sensoriales distintas: visual, auditiva y combinación de ambas. Se encontraron diferencias significativas en las modalidades visual y auditiva, sin embargo no se mantenían para la combinación de ambas modalidades (Stevens et al., 2004).

En otras tareas como la figura compleja del Rey (Lezak, 1995) se encontraron puntuaciones significativamente más bajas en la organización y precisión de la copia inicial, así como en las puntuaciones de la evocación entre pacientes con TLP y CS (Din et al., 2004).

### **Planeación**

En un estudio de Gvirts et al. (2012) se evaluó a pacientes con TLP y CS en una tarea computarizada de la Torre de Londres (Tower of London, *TOL* en inglés). Se reportaron tiempos iniciales de planeación (el tiempo previo al inicio del movimiento de los discos) significativamente más cortos en pacientes con TLP así como una menor cantidad de problemas resueltos con el mínimo de movimientos. Lo cual apoya hallazgos previos como el de Bazanis et al. (2002) donde se reportó un incremento significativo en los movimientos para resolver un problema por parte de pacientes con TLP comparados con CS.

Williams et al. (2015) llevaron a cabo un estudio donde se dividió un grupo de pacientes con TLP de acuerdo al grado de letalidad de intentos suicidas y conductas de auto-lesión (alta letalidad y baja letalidad). Se evaluó planeación con TOL y encontraron que los de alta letalidad requirieron un número significativamente mayor de movimientos para resolver los problemas propuestos por la prueba, además, no se encontraron diferencias para el tiempo inicial de planeación entre ambos subgrupos de pacientes con TLP.

### **Flexibilidad cognitiva**

En un estudio de meta-análisis (McClure et al., 2016) fueron reportados rangos de tamaño del efecto (delta de Cohen) para Flexibilidad Cognitiva de -0.53 a -1.56, sugiriendo cierto deterioro en el desempeño de pacientes con TLP comparados con CS, cuando fueron comparados en tareas similares.

El tamaño del efecto se utiliza en meta-análisis con el fin de brindar una medida acerca del impacto de una intervención o de la diferencia en la media de dos grupos en comparación, se clasifican como pequeño (a partir de 0.2), mediano (hasta 0.5 a 0.07) o grande (de 0.8 en adelante) (Coe, 2003).

En un estudio de Black et al. (2009) se evaluó a pacientes con TLP en la tarea de clasificación de cartas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test, WCST* en inglés) y compararon su desempeño con CS. Se encontró una cantidad significativamente menor de categorías completadas en pacientes con TLP. En otro estudio de Fertuck et al. (2002), se reportó una correlación positiva de magnitud baja entre el desempeño en WCST y control atencional.

### **Toma de decisiones**

El Test de Apuestas de Iowa (*Iowa Gambling Task, IGT* en inglés) (Bechara et al., 1994) permite aproximarse al fenómeno de toma de riesgo a partir de la elección de recompensas entre cuatro mazos que proveen diferentes proporciones de ganancias y pérdidas. La mitad de los mazos proveen altas ganancias y altas pérdidas (contexto de alto riesgo) y el resto provee ganancias menores pero también pérdidas menores (contexto de bajo riesgo). Se obtiene una medición de la toma de riesgo (evitar altas recompensas en el

contexto riesgoso) y la capacidad de decidir por una recompensa mayor a largo plazo reflejado en la cantidad de dinero resultante (Bechara et al., 1994).

Utilizando esta prueba algunos estudios reportan diferencias significativas entre pacientes con TLP y CS en la ganancia total (LeGris et al., 2012; Haaland y Landro, 2007) así como en la cantidad de veces que se tomó de los mazos desventajosos (Maurex et al., 2009).

Un estudio de Vega et al. (2013), utilizó IGT en un protocolo que incluía un análisis de la “Negatividad relacionada a retroalimentación” (NRR o *Feedback-related negativity*, FRN en inglés) en pacientes con TLP comparados con CS. De acuerdo con los autores, FRN es un tipo de PRE que consiste en una onda negativa que aparece a los 250-300 ms posterior a la retroalimentación y ha sido relacionada con consecuencias no favorables en IGT (pérdidas).

Los autores reportaron una disminución en la amplitud de la onda NRR en los pacientes con TLP comparados con CS posterior a la retroalimentación (incluía consecuencias positivas y negativas) sugiriendo una deficiencia en la evaluación de consecuencias brindadas por la retroalimentación en este grupo de pacientes, así como una dificultad en la capacidad de respuesta y adaptación de la conducta a consecuencias externas por su desempeño en IGT (Vega et al., 2013). Estos resultados fueron confirmados también por Andreou et al. (2015), donde además de encontrar diferencias en IGT, describieron una correlación negativa significativa entre la negatividad y puntuaciones de la Escala de impulsividad de Barrat (EIB).

Algunas de las capacidades antes mencionadas como planeación, procesamiento de la recompensa y toma de riesgo forman parte de los procesos que se han estudiado como parte del abordaje de la impulsividad (Krause-Utz et al., 2014); además, existen varias perspectivas en el tratamiento de ésta y otras características presentes en el trastorno, a continuación se exponen las principales perspectivas terapéuticas.

## **1.6 Tratamiento del Trastorno Límite de la Personalidad**

Actualmente, las intervenciones psicoterapéuticas son los tratamientos de primera elección para el manejo del trastorno límite de personalidad, además, es posible el empleo de

ciertos fármacos para el manejo de la comorbilidad con algún otro padecimiento psiquiátrico o de síntomas que requieren un cuidado especial (APA, 2001; 2005).

### **Tratamientos psicoterapéuticos**

Algunos documentos oficiales como la *Guía Clínica Práctica para el Manejo del Trastorno Límite de la Personalidad* del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia (NHMRC por sus siglas en inglés, 2012) y *Trastorno Límite de Personalidad: Tratamiento y Manejo, Guía Nacional de Práctica Clínica* del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en el Cuidado (NICE por sus siglas en inglés, 2009) de Reino Unido confirman suficiente evidencia sobre la efectividad de diferentes enfoques terapéuticos (Tabla 4).

**Tabla 4. Enfoques psicoterapéuticos recomendados en las Guía de Tratamiento.**

**Terapia Dialéctico-Conductual** (DBT, Dialectical Behavior Therapy).  
**Terapia Basada en la Mentalización** (MBT, Mentalization based therapy).  
**Terapia Cognitivo-Analítica** (CAT, Cognitive analytic therapy).  
**Terapia Cognitivo-Conductual** (CBT, Cognitive behavioural therapy)  
**Terapia Enfocada en Esquemas** (SFT, Schema focused therapy)  
**Terapia Focalizada en la Transferencia** (TFP o TFT, Transference focussed psychotherapy o transference focussed therapy)  
**Psicoterapia dinámica deconstructiva** (\*DDP, Dynamic Deconstructive Psychotherapy)  
**\*Entrenamiento para la regulación emocional** (\*ERT Emotion Regulation Training)  
**\*Psicoterapia Interpersonal** (\*Interpersonal Psychotherapy)  
**\*Previsibilidad emocional y resolución de problemas** (\*STEPPS, Emotional Predictability and Problem Solving)  
**\*Relación terapéutica orientada a la motivación** (\*MOTR, Motive-Oriented Therapeutic Relationship)  
**\*Psicoeducación**  
**\*Psicoanálisis**



## Enfoques mixtos

\*Terapias que toma en cuenta solamente la Guía Clínica Práctica para el Manejo del Trastorno Límite de la Personalidad de Australia.

En una revisión Cochrane publicada por Stoffers et al. (2012) se analizó el efecto de tratamientos psicoterapéuticos que habían sido sujetos a un ensayo clínico aleatorizado. La respuesta más sólida se obtuvo a través de la Terapia Dialéctico Conductual (DBT por sus siglas en inglés), en síntomas como ira, conducta suicida, impulsividad, patología depresiva, ansiedad y estatus general de la salud mental. La Terapia Basada en la Mentalización (MBT por sus siglas en inglés) mostró además, efecto benéfico sobre el funcionamiento general de pacientes ambulatorios. Por otro lado, la Terapia Focalizada en la Transferencia (TFP o TFT por sus siglas en inglés), redujo en forma estadísticamente significativa la severidad de TLP y la retención del paciente en tratamiento.

Actualmente existen opiniones opuestas acerca del uso de psicofármacos en el tratamiento de TLP (Ingenhoven, 2015), sin embargo, éstos suelen ser utilizados en el manejo de una crisis y, por lo general, los medicamentos son dirigidos a síntomas específicos, así como para el tratamiento de padecimientos comórbidos (APA, 2001).

### **Tratamiento Farmacológico**

Algunos fármacos son empleados en el manejo del TLP cuando los pacientes presentan síntomas de dis-regulación afectiva, impulsividad o un descontrol conductual y dificultades cognitivo-perceptuales (APA, 2001).

El manejo de la regulación afectiva, que puede incluir síntomas como labilidad emocional, sensibilidad a ser rechazado, ira inapropiada o ánimo deprimido, puede apoyarse en el uso de Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (APA, 2001).

En el manejo de dificultades cognitivo-perceptuales (síntomas disociativos, pensamientos paranoides, alteraciones en la identidad) la APA (2001) recomienda el uso de dosis bajas de antipsicóticos. Los de segunda generación, por ejemplo, aripiprazol u olanzapina muestran efectos significativos en el manejo de estos síntomas (Stoffers y Lieb, 2015; Stoffers et al., 2010).

Por otro lado, la conducta impulsiva puede ser manejada con ISRS, así como con dosis bajas de antipsicóticos, carbamazepina y carbonato de litio en diferentes esquemas de medicación (APA, 2001). La última revisión Cochrane sugiere que los antipsicóticos de segunda generación (aripiprazol y lamotrigina) tienen la evidencia más sólida en la disminución de la conducta impulsiva (Stoffers et al., 2010).

Actualmente una clase de técnicas neurofisiológicas denominadas “neuromodulación” que permiten la manipulación de la excitabilidad cortical, se han aplicado en padecimientos psiquiátricos mostrando efectos positivos, específicamente la Estimulación Magnética transcraneal repetitiva (EMTr) cuenta con la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration* por sus nombre en inglés) para su uso en el tratamiento de la depresión resistente a tratamiento farmacológico (García-Toro et al., 2014).

En el manejo del TLP, existe poca evidencia acerca del empleo terapéutico de técnicas de neuromodulación (Zaman, 2014), sin embargo, el estudio de los efectos sobre algunas funciones cognitivas y mediciones clínicas se han comenzado a estudiar con el fin de determinar su efectividad.

Existe evidencia sobre el empleo de técnicas de neuromodulación en el estudio de funciones que se encuentran afectadas en el TLP. En el caso de la impulsividad, se propone su estudio a partir de un conjunto de capacidades pertenecientes al funcionamiento ejecutivo, denominadas “funciones inhibitorias”, las cuales permiten obtener información sobre los mecanismos que anteceden a la conducta impulsiva (Sebastian et al., 2013), por ejemplo, la capacidad de detener una acción que en cierto momento de su curso, debe ser interrumpida. A continuación se revisa dicha evidencia.

## Capítulo 2

### Funciones Inhibitorias

Las funciones inhibitorias (FI) son una parte esencial del control cognitivo de la conducta debido a que éstas permiten suprimir una actividad mental o física que llega a ser indeseable (Anderson y Weaver, 2009). Se definen como la capacidad para interrumpir un proceso mental con o sin intención (McLeod, 2007).

Se han descrito varios tipos de FI como control de la interferencia (suprimir estímulos que compiten entre sí), inhibición cognitiva (supresión de ideas) inhibición motora o conductual e inhibición oculomotora (Nigg, 2000).

La inhibición motora forma parte de los componentes descritos por Whitheside y Lynam (2001) para la impulsividad denominado “urgencia”, el cual refleja una tendencia a actuar de forma precipitada o cometer actos que podrían causar arrepentimiento; además es considerada como una de las tres esferas de impulsividad de Barrat (Cognitiva, Motora y Falta de Planeación) (Paton et al., 1995). Es definida por Logan y Cowan (1984) como la capacidad para interrumpir una acción que no es relevante para los objetivos actuales.

Una serie de estudios han buscado abordar las FI en población con TLP a través de una amplia gama de herramientas brindadas por la Neuropsicología y de diversas técnicas de imagen cerebral. A continuación se exponen estos hallazgos.

#### 2.1 Funciones inhibitorias en TLP

Las tareas tipo Stroop (Stroop, 1935) permiten medir FI a partir de la capacidad de controlar la interferencia provocada por un proceso automático (leer) con el fin de realizar una acción prioritaria, en este caso, nombrar un color sin importar la palabra que esté escrita con dicho color. Si este proceso automático es inhibido efectivamente se tendrá un buen desempeño en la tarea. Este paradigma se compone de ensayos congruentes e incongruentes, los ensayos objetivo son los incongruentes (el color de la palabra y la palabra no coinciden), donde se pone a prueba el proceso inhibitorio.

Dos meta-análisis reportaron deficiencias en el control de la interferencia en pacientes con TLP comparados con CS (Ruocco, 2005; McClure et al., 2016). Sin embargo, sólo el de McClure et al. (2016) reporta los tamaños del efecto. Los tamaños del efecto reportados van de -0.53 a -1.56, los cuales muestran una diferencia negativa en las medias de las muestras analizadas que van de una magnitud mediana a grande; sugiriendo así cierta deficiencia en las capacidades de inhibición por parte de los pacientes con TLP comparados con CS.

Con el paradigma Stroop, se reportó una tendencia hacia un bajo desempeño por parte de pacientes con TLP comparados con CS mediante un mayor número de errores en los ensayos incongruentes (Jacob et al., 2010). En el estudio previamente citado de Williams et al. (2015), se reportó un número significativamente mayor de errores en ensayos incongruentes en la muestra con alta letalidad comparados con los de baja letalidad.

Otro tipo de paradigmas que permiten el estudio de procesos inhibitorios son los denominados *go/no-go* (por su nombre en inglés). Estos paradigmas se componen de una serie “go” la cual requiere una rápida respuesta motora por parte del participante y una parte “no-go” en la cual dicha respuesta debe ser inhibida o interrumpida de acuerdo a un estímulo determinado (Isquith et al., 2014). Algunos paradigmas de este tipo han sido empleados en la evaluación de la inhibición motora, por ejemplo, la tarea de Desempeño continuo de Conners (CPT por su siglas en inglés) (Conners, 2000) y la tarea Señal de alto (Logan y Cowan, 1984).

La prueba CPT se desarrolla en una computadora donde se presenta una secuencia de letras, las cuales requieren que el participante presione una tecla, con excepción de algunos ensayos que presentan una señal “no-go” (por ejemplo la letra X) que indica no presionar en ese ensayo. El objetivo es inhibir la respuesta motora de presionar la tecla después de una secuencia de letras que requirieron la respuesta motora.

En un estudio de Biskin et al. (2011) se evaluó la inhibición motora mediante la tarea CPT en una muestra de pacientes con TLP dividida en tres sub-grupos (nunca antes diagnosticado, diagnostico actual y trastorno en remisión). Se encontraron dificultades en la inhibición motora a través del número de errores en ensayos no-go (responder cuando

no se debía hacerlo, también denominados errores de comisión), entre los grupos que se encontraban con el diagnóstico activo respecto de los que estaban en remisión. Dinn et al. (2004) también reportaron un número significativamente mayor en errores de comisión en una tarea similar a CPT, entre pacientes con TLP y CS.

Los déficits en la tarea CPT se mantienen incluso cuando pacientes con TLP son comparados con pacientes que tienen comorbilidad con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y con CS (Van Dijk et al., 2014).

La tarea Señal de Alto (*Stop Signal* por su nombre en inglés) es otra tarea computarizada propuesta por Logan y Cowan (1984) que brinda una serie de medidas acerca de la inhibición motora. Consiste en la aparición de una serie de figuras (cuadrado y círculo) las cuales requieren presionar una tecla (una diferente para cada figura) lo más rápido posible respecto a la aparición de la figura. De forma aleatoria algunos ensayos contienen una señal de alto (un tono), la cual indica que en ése ensayo no se debe presionar ninguna tecla.

En esta prueba se manipula el tiempo de aparición de la señal de alto (tono) posterior a la aparición de la figura, esta variable recibe el nombre de retraso a la señal de alto (SSD por sus siglas en inglés). Brinda además el tiempo de reacción a la señal de alto (*Stop Signal Reaction Time*, SSRT por sus siglas en inglés), que es el tiempo que toma el proceso de detención de la respuesta motora y además, hace un cálculo sobre la probabilidad de presionar la tecla ante una señal alto (ProbResp) (Figura 1).

Algunos hallazgos sobre el desempeño de la tarea Señal de Alto en pacientes con TLP han mostrado una correlación significativa (positiva) entre el SSRT y puntuaciones obtenidas en una entrevista diagnóstica para TLP (Nigg et al., 2005), así como un SSRT (el proceso de detención de la acción motora) más largo en pacientes con TLP comparados con CS, sin alcanzar la significancia estadística (Le Gris et al., 2012).

**Figura 1. Esquema de la tarea Señal de Alto**

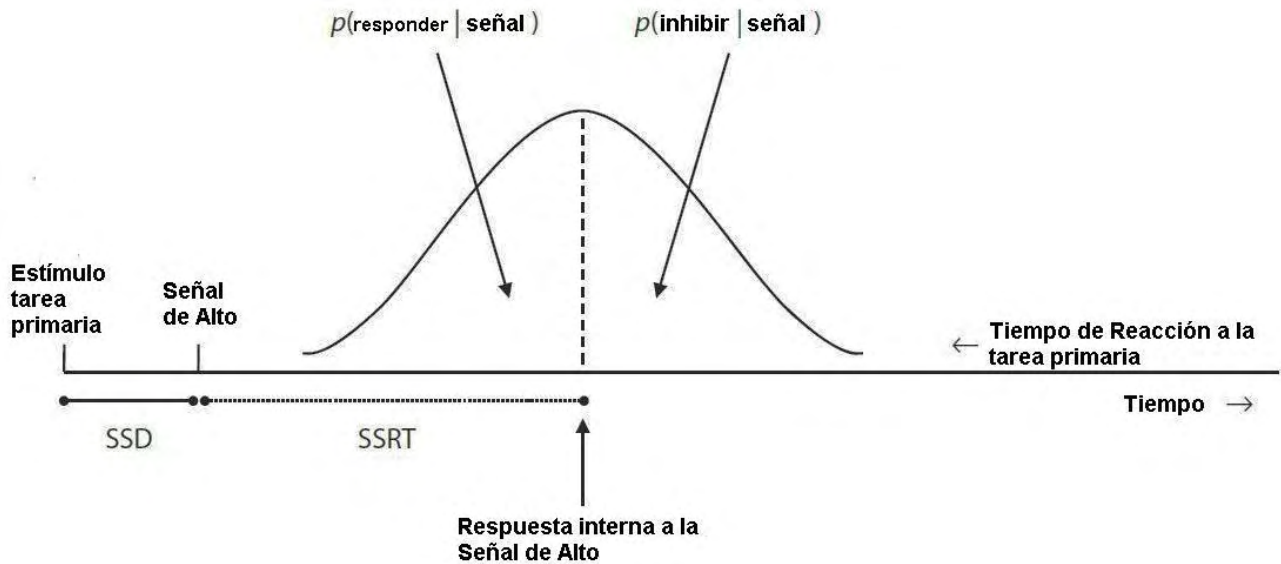


Figura 1. Se muestra en el eje horizontal (tiempo) el inicio de la tarea primaria y el consecutivo retraso a la señal de alto (SSD). Una vez que aparece la señal de alto comienza la medición del tiempo necesario para una inhibición efectiva (tiempo de reacción a la señal de alto o SSRT). La probabilidad de responder ante una señal de alto ( $p[\text{responder} | \text{señal}]$ ) aumenta con un SSRT más largo y la probabilidad de inhibir efectivamente ( $p[\text{inhibir} | \text{señal}]$ ) disminuye si sigue haciéndose más largo (si el SSRT atraviesa la línea punteada). Modificada de Verbruggen et al. (2008).

Un estudio con una prueba similar a la de Señal de Alto reportó diferencias en los errores de comisión entre pacientes con TLP y CS. Rentrop et al. (2008) evaluaron la capacidad de inhibición motora a través de la presentación de una secuencia de tonos agudos y graves (la señal de alto era un tono grave en una secuencia de tonos agudos y viceversa). Se reportó un número significativamente mayor de errores de comisión por parte del grupo de pacientes con TLP comparado con el grupo CS.

Una serie de estudios con técnicas de imagen cerebral han abordado el fenómeno de inhibición motora, sin embargo, la mayor parte de la evidencia para el funcionamiento cortical se ha obtenido en participantes sanos. Algunos estudios han abordado el funcionamiento cortical en pacientes con TLP durante tareas de inhibición motora, sin embargo, como confirma Sebastian et al. (2013) y van Zutphen et al. (2015) es poca la evidencia acerca del funcionamiento cortical en pacientes con TLP durante la ejecución de tareas de inhibición.

## 2.2 Funcionamiento cortical y funciones inhibitorias en TLP

Existe un modelo denominado Red de detención (*Stopping Network*, por su nombre en inglés) (Rubia et al., 2003; Li et al., 2008; Aron et al., 2004; Aron, 2007), el cual establece que la inhibición de respuestas motoras durante la ejecución de la tareas go/no-go como Señal de Alto se relaciona con el funcionamiento de una red compuesta por la corteza frontal inferior (CFI) derecha (también conocida como corteza prefrontal ventrolateral CPFVL derecha) que abarcan las áreas de Brodmann (AB) 44, 45, 47, además, la red incluye al núcleo subtalámico (NST) bilateral, áreas de ganglios basales como núcleo caudado y el área premotora suplementaria (ApreMS).

Aron et al. (2004; 2006; 2007) llevaron a cabo estudios de imagen con resonancia magnética funcional (IRMf) y de tractografía, a través de los cuales propusieron una vía indirecta destinada a las partes no-go de la prueba (la señal de alto). Esta vía está compuesta por la CFI derecha, la cual se conecta con el ApreMS que a su vez ejerce un tipo de control al núcleo subtalámico (NST) y ganglios basales, culminando con la inhibición de áreas premotoras y motoras por un breve momento, permitiendo la detención de la respuesta motora que al inicio había comenzado a ser ejecutada (Aron et al., 2014).

Rae et al. (2015) determinaron que la CFI ejerce el control sobre el ApreMS a través del aumento en la influencia excitatoria sobre el NST, lo que permite a éste último ejercer una influencia inhibitoria sobre la corteza motora primaria (M1), complementando así otros estudios donde observó activación cortical de la CFI con IRMf (Hughes et al., 2013; Aaron et al., 2014).

En pacientes con TLP dos estudios han medido la activación cortical en paradigmas de inhibición, manipulando la valencia emocional de las condiciones experimentales (Silbersweig et al., 2007; Jacob et al., 2013). A continuación se revisan éstos estudios.

En el estudio de Silbersweig et al. (2007) se midió la activación cortical con IRMf durante una tarea de Stroop emocional en una muestra de pacientes con TLP comparada con CS. Las diferentes condiciones incluían palabras con contenido positivo, negativo y neutro. Se reportó una disminución en la activación de la corteza orbitofrontal (COF: AB 10,11, 47) por

parte de los pacientes con TLP durante los ensayos de prueba (emoción negativa vs emoción neutra), al ser comparados con CS.

El segundo estudio de Jacob et al. (2013) se reportó una disminución en la activación de la CFI derecha y un aumento en la actividad del NST derecho (medido con IRMf) cuando fueron comparados con controles durante la ejecución de la una tarea similar a CPT en la condición negativa.

Algunas investigaciones sugieren una serie de anomalías estructurales en redes de funcionamiento frontal en pacientes con TLP (Dell'Osso et al., 2010; van Zutphen et al., 2015) las cuales han sido relacionadas con el comportamiento impulsivo y con las funciones inhibitorias. Por ejemplo, se ha reportado una reducción del flujo sanguíneo cerebral en regiones de la COF (AB 10) y correlaciones negativas con una escala de agresividad y activación en la CFI (medida con tomografía por emisión de positrones) (Schulz et al., 2013).

Algunos autores han relacionado hallazgos similares con puntuaciones en escalas de impulsividad. Por ejemplo, Brunner et al. (2010) encontraron una disminución en el volumen de materia gris en la CPFDL bilateral en pacientes con TLP comparados con controles y diferencias en la escala de Impulsividad de Barrat (EIB). Sala et al. (2011) encontraron una correlación negativa entre volumen de materia gris en la CPFDL bilateral y la EIB.

Recientemente un estudio de Depping et al. (2016) describió un funcionamiento anormal en una red cingulada, compuesta por la corteza cingulada anterior (CCA) y regiones prefrontales dorsales, en las cuales encontraron diferencias en el volumen de materia gris entre participantes con TLP y CS, además de correlaciones negativas con puntuaciones de impulsividad.

Otros hallazgos sobre estas regiones son los reportados por Hoerst et al. (2010), quienes encontraron una mayor concentración de glutamato en la CCA, medida mediante imagen con resonancia magnética (IRM) a través de un método de análisis espectral del líquido cefalorraquídeo en pacientes con TLP, correlacionando dichos hallazgos con puntuaciones en la EIB. Del mismo modo, en un estudio de Coccaro et al. (2013) se encontró una



correlación positiva entre puntuaciones de impulsividad y la concentración de glutamato en esta región, en participantes sanos.

Algunos análisis realizados con PRE han mostrado diferencias en la activación cortical medida a través de la onda P300, por ejemplo, Ruchsov et al. (2008) encontraron una disminución significativa en la amplitud del componente No-go P300 (onda positiva de 300 a 600 ms posterior al estímulo no-go en regiones fronto-centrales) en pacientes con TLP comparados con CS, lo cual muestra una disminución en la actividad de regiones frontales durante retos que demandan la inhibición de respuestas en pacientes con TLP.

Algunos autores han reunido parte de la evidencia antes presentada en estudios de revisión (van Zutphen et al., 2015; Sebastian et al., 2014) los cuales sugieren que las deficiencias tanto anatómicas como funcionales en la CFI, CPFDL y regiones como la CCA relacionadas con impulsividad requieren de un mayor número de estudios y un mayor poder estadístico para permitir que esta evidencia sea concluyente.

Sin embargo, actualmente existen otras herramientas que permiten el estudio de las FI y que han permitido aportar evidencia relacionada al funcionamiento cortical en pacientes con TLP. Una de estas herramientas es la neuromodulación, un conjunto de técnicas neurofisiológicas que permiten manipular la actividad cortical de determinadas regiones.

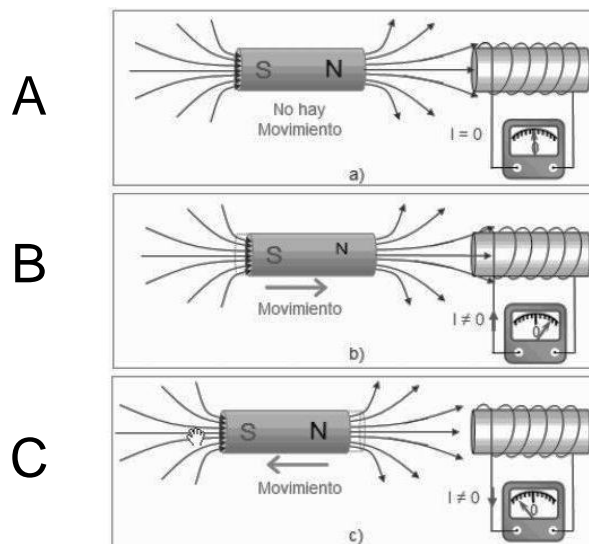
## Capítulo 3

### Estimulación Magnética Transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una “técnica neurofisiológica que permite la estimulación no invasiva del cerebro humano” (Rotenberg et al., 2014, p 3). Su uso se ha extendido por cerca de treinta años (Barkett et al., 1985) y se utiliza actualmente en una gran cantidad de padecimientos como dolor, desórdenes de movimiento, epilepsia, tinnitus, depresión, ansiedad, adicción entre otros (Lefaucheur, 2014).

Esta técnica se basa en el principio de inducción magnética o Ley de Faraday la cual explica la generación de una corriente eléctrica a partir de un campo magnético. Esta ley propone que “la fuerza electromotriz inducida en un circuito es proporcional a la rapidez con que varía el flujo magnético que lo atraviesa” por ejemplo, la velocidad con que un imán se mueve en cierta dirección genera una cantidad de corriente en una bobina conductora proporcional al movimiento del imán (Hernández y Colmenar, 2014) (Figura 2).

#### Inducción Magnética

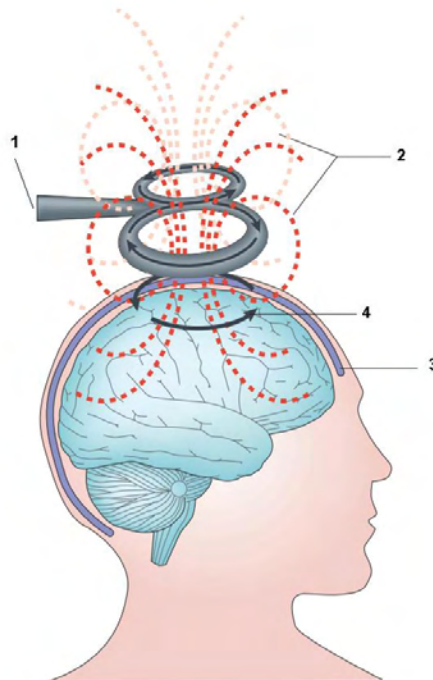


**Figura 2.** A) Sin movimiento del imán el voltaje es 0. B) El voltaje incrementa en sentido positivo durante el movimiento del imán acercándose a la bobina conductora. C) El voltaje cambia en un sentido negativo cuando el imán se aleja de la bobina conductora. Modificada de Hernández y Colmenar (2014).

Las unidades para campo magnético son los Teslas (T) y se refiere a la magnitud de la influencia del campo sobre el movimiento de las cargas (F) también se le denomina fuerza y está definido por la siguiente ecuación:  $F=qvB$  donde q es la carga, v la velocidad de movimiento y B la magnitud del campo (Douglas, 2014).

En EMT el campo magnético es generado por una bobina, la cual genera un campo con una intensidad de hasta 2.5 T que cae rápidamente en el tiempo (menor a 1 ms) y es perpendicular al plano de la bobina que lo genera (Figura 3) (Rotenberg et al., 2014). Este campo magnético es capaz de estimular un área de 2-3 cm<sup>2</sup> y hasta 2 cm de profundidad (Barker, 1999) y decrece en intensidad exponencialmente conforme se aleja del punto máximo de campo magnético que usualmente es el centro de la bobina (George et al., 2007).

### Disposición del campo magnético respecto del cráneo.



**Figura 3.** La bobina (1) genera un campo magnético (2) perpendicular al cráneo (3) generando el movimiento de cargas en el tejido adyacente (4). Modificada de Ridding y Rothwell (2007).

De forma general, los efectos de la EMT se encuentran en función de los parámetros de estimulación como: la frecuencia de emisión de los pulsos magnéticos (frecuencias bajas <1Hz y frecuencias altas >1 Hz), la intensidad del campo magnético, de la secuencia de

estimulación (continua o intermitente), el patrón de la onda que provocan (monofásica o bifásica) así como la temporalidad por la cual es administrada (pulso único, pulso pareado o repetitiva) (Fitzgerald et al. 2013; Rotenberg et al., 2014).

Los pulsos únicos tienen varias aplicaciones, por ejemplo, en la evaluación de la integridad de las vías motoras y en la determinación del umbral motor (UM) (Farzan, 2014) (ver método). También en la generación de un potencial motor evocado (PME) (*MEP* por sus siglas en inglés), el cual brinda información acerca del grado de excitabilidad de la corteza motora primaria (M1) mediante la medición de su amplitud con registro electromiográfico, así como en el registro del período silente, período de algunos ms en los que existe una respuesta inhibitoria por parte de la M1 y transcurre una reducción de la actividad electromiográfica normal del músculo (Farzan, 2014) (Figura 4).

Los PME brindan información acerca de la facilitación de la excitabilidad cortical cuando muestran mayores amplitudes del registro electromiográfico, así como signos de disminución en la excitabilidad cortical cuando la amplitud disminuye (Nahas et al., 2007).

### Potencial Motor Evocado (PME) y periodo silente.

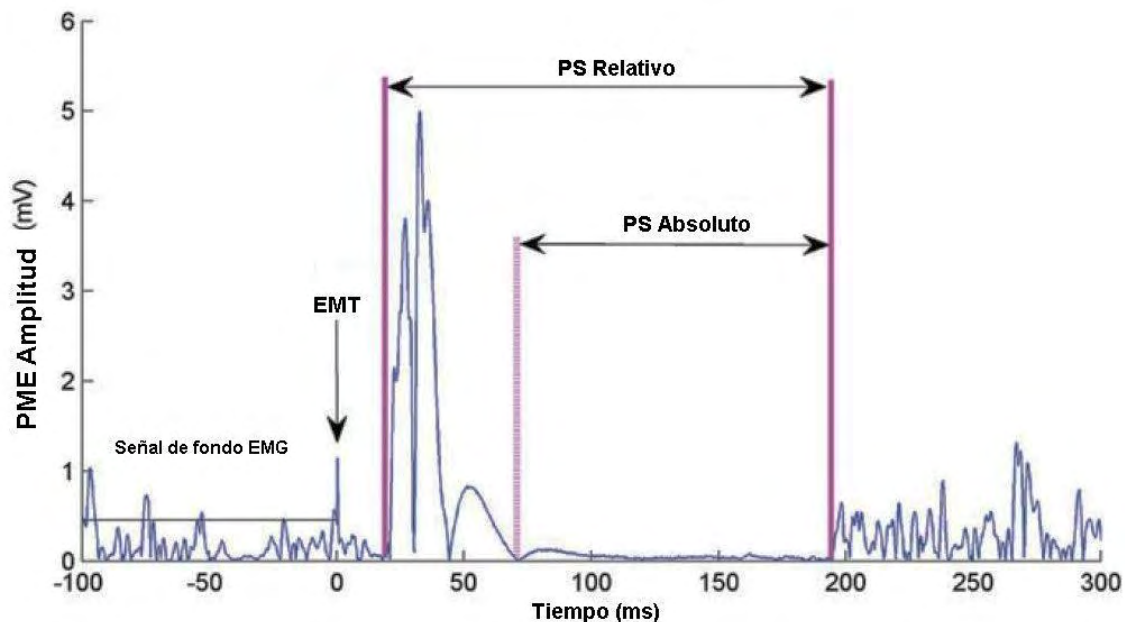


Figura 4. El eje x muestra el tiempo en milisegundos (ms). El eje Y muestra la amplitud del PME en milivoltios (mV). La aplicación del pulso magnético se señala con una flecha hacia abajo, el cual está seguido del PME. El período silente absoluto es el período de inhibición seguido al PME y que está delimitado por la flecha

horizontal inferior. Modificado de Farzan (2014) en Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (eds.). PME: potencial motor evocado. mV: milivoltios. EMG: Electromiograma. EMT: Estimulación magnética transcraneal. PS: Período silente.

Los pulsos pareados consisten en la administración de un pulso inicial seguido por un segundo pulso a una intensidad mayor con un intervalo de algunos microsegundos (ms). Permiten evaluar la conectividad cortico-cortical y también provocan una corta interrupción de la actividad normal de la corteza (Vahabzadeh-Hagh, 2014).

La modalidad que induce un cambio duradero (de hasta 90 minutos en algunos casos) en la actividad cerebral es la modalidad repetitiva (EMTr), en función de la intensidad y duración de la estimulación (Klomjai et al., 2015). Los paradigmas repetitivos a altas frecuencias (>1 Hz) promueven la excitabilidad del tejido cerebral y las frecuencias bajas (<1Hz) la reducen (Fitzgerald et al., 2013).

Existe una variación de la EMT que induce cambios similares a los protocolos de altas y bajas frecuencias en EMTr. Esta modalidad recibe el nombre de Estimulación Theta Burst (ETB o *Theta Burst Stimulation*, TBS en inglés] y del mismo modo, puede ser continua (la cual disminuye la excitabilidad cortical) o intermitente (aumenta la excitabilidad cortical).

En el caso del patrón de honda se ha estudiado a través de los PME. La forma bifásica es la que provoca PME más amplios (Sommer et al., 2006) y es la más utilizada en protocolos de EMTr (Klomjai, 2015).

### **3.1 Efectos de la EMTr**

Los mecanismos neurofisiológicos mediante los cuales actúa la EMTr no son completamente conocidos (Kropotov, 2016); sin embargo, se han descrito una serie de efectos sobre el funcionamiento cerebral en una amplia gama de estados basales y condiciones experimentales.

Existen dos formas de medir los efectos de la EMTr de acuerdo con su enfoque experimental, estos son: “en línea” y “fuera de línea”. Los protocolos “en línea” se utilizan para estudiar el funcionamiento de una determinada región cortical al mismo tiempo que se administra la estimulación, usualmente para la interrupción de un proceso cognitivo durante

la ejecución de una tarea que supone la participación de dicha área, como lo hicieron Pascual-Leone et al. en 1991, al interrumpir la producción del lenguaje con un trenes de hasta 25 Hz administrado en el área de Broca en participantes sanos (Fecteau et al., 2014).

El enfoque “fuera de línea”, permite medir los efectos agudos de la EMT dentro de un intervalo posterior a la administración de una sesión, lo cual se logra a través de la modalidad repetitiva (Fecteau et al., 2014). Como se indicó anteriormente, el intervalo del efecto agudo dependerá de los parámetros de estimulación, por ejemplo si son altas o bajas frecuencias se podrán medir los efectos inhibitorias o excitatorios de la estimulación sobre procesos cognitivos incluso si se han administrado series de estimulación a lo largo de varios días (Campodron et al., 2014).

Algunos efectos neurobiológicos descritos en la literatura incluyen cambios en la actividad cortical medida con técnicas de imagen cerebral, cambios en la excitabilidad de estructuras distantes al área estimulada, cambios en la neurotransmisión, y efectos sobre la plasticidad cerebral como potenciación a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés) y depresión a largo plazo (LTD por sus siglas en inglés) (Fitzgerald et al., 2013), así como cambios en los ritmos cerebrales medidos con EEG (Fidalgo et al., 2014).

Se han descrito importantes efectos en la neurotransmisión GABAérgica relacionados con protocolos de EMTr a 1 Hz en regiones motoras. Por ejemplo, Fitzgerald et al. (2005) aplicaron una sesión de 1 Hz durante 15 minutos (un total de 900 pulsos) en la M1 izquierda a tres grupos de participantes sanos medicados con un fármaco que modularía el tamaño de los PME.

Un grupo recibió una benzodiacepina (lorazepam), la cual facilita la actividad GABAérgica (a través del receptor GABA<sub>A</sub>) y otro un medicamento utilizado como antagonista de glutamato llamado dextrometorfano, además de un grupo placebo. Encontraron que ambos medicamentos suprimen la capacidad inhibitoria de la EMTr a bajas frecuencias, ya que únicamente la condición placebo obtuvo una reducción del PME (relacionado con la disminución de la excitabilidad cortical), sin encontrar diferencias en el efecto de la EMTr sobre las otras dos condiciones, sugiriendo así que la respuesta cortical a la EMTr a bajas

frecuencias podría estar relacionada con la neurotransmisión mediada por estos sistemas de neurotransmisión (Fitzgerad et al., 2005).

En un estudio de Stregg et al. (2009) hecho con MRS (Espectroscopía con resonancia magnética por sus siglas en inglés) y ETB continua aplicada sobre la M1, reveló un aumento en la concentración de GABA en regiones motoras, sin encontrar un aumento similar en concentraciones de glutamato.

Algunos estudios han revelado deficiencias en la transmisión GABAérgica en la M1 en pacientes con TLP. Por ejemplo, en el estudio de Barnow et al. (2009) se evaluó un grupo de pacientes con TLP para determinar los patrones de inhibición cortical medida a través del período silente con pulsos simples de EMT en la M1. Se encontró una disminución significativa en la duración período silente de los pacientes con TLP comparado con CS, sugiriendo así posible fallas en la transmisión de tipo inhibitoria en esta área de la corteza. Estos resultados fueron replicados por Lang et al. (2011), donde se encontró nuevamente una disminución del período silente en pacientes con TLP comparados con CS y ha permitido reafirmar la hipótesis acerca de una posible deficiencia en los patrones de inhibición cortical de pacientes con TLP.

Los efectos de la EMTr estudiados con EEG, han explorado los cambios en la actividad eléctrica a través de electroencefalograma cuantitativo (EEGQ) (*Quantitative eletroencephalography QEEG* por su nombre en inglés) principalmente en pacientes con depresión tratados con EMTr (Jhonston y Lunt, 2007). El EEGQ es un método que permite representar la distribución espacial del voltaje en forma de campo a lo largo del cráneo y brindar información acerca de la localización de la fuente de este voltaje (Miller et al., 2015).

Los hallazgos encontrados con estos métodos se han encargado de relacionar los cambios en determinadas bandas de frecuencia con la mejoría clínica. Por ejemplo, en un estudio de Micoulaud-Franchi et al. (2012), se estudió el poder predictivo de la banda alfa (8-13 Hz) para la efectividad de EMTr en pacientes con depresión resistente a tratamiento farmacológico. Los pacientes fueron tratados con EMTr a 10 Hz sobre la CFPDL izquierda durante 20 sesiones. Se reportó una correlación negativa entre el poder de la banda alfa

en regiones parieto-temporales previo a la EMTr y la disminución en puntuaciones para depresión posterior al tratamiento.

Resultados similares fueron encontrados por Jin et al. (2005) en pacientes con esquizofrenia con predominio de síntomas negativos (limitaciones en la expresividad emocional y de lenguaje, dificultad para iniciar actividades dirigidas), en los cuales se reportó un incremento en la actividad alfa frontal relacionada con la mejoría clínica en síntomas negativos.

En un estudio de González-Olvera et al. (2013), se describió un aumento en el poder de la banda alfa en regiones cercanas a las áreas motoras y regiones temporales del hemisferio estimulado (izquierdo), posterior a un tratamiento con 15 sesiones de EMTr a 5Hz sobre la CPFDL izquierda en pacientes con depresión.

Como se indicó anteriormente, la actividad gamma (alrededor de los 40 Hz) se utiliza como medida de conectividad entre determinados circuitos cerebrales (Williams et al., 2006). En un estudio de Kito et al. (2014), se trató a pacientes con depresión con un protocolo a 10 Hz durante 20 sesiones. Se encontró un aumento en la actividad gamma en la región estimulada (CPFDL izquierda) así como una disminución de la misma actividad en regiones parietales (cúneo izquierdo), ambos hallazgos se relacionaron con la disminución de síntomas de depresión.

Sólo algunos estudios con frecuencias bajas de EMTr (menores o iguales a 1 Hz) han evaluado los cambios electrofisiológicos en el EEG. Por ejemplo, en un estudio de Shafi et al. (2014), se aplicó ETB continua (cuyos efectos inhibidores son equivalentes a frecuencias bajas de EMTr) con una única sesión de 600 pulsos sobre la corteza motora primaria (M1) en participantes sanos. Se encontró una disminución en el poder de la banda alfa (8-13 Hz), hallazgo que los autores relacionaron con una disminución en la conectividad en dicha región por la actividad inhibitoria de la ETB continua.

En otro estudio de García-Anaya et al. (2011), se estimuló a pacientes con depresión, en un protocolo de 1 Hz (900 pulsos) administrada en la CPFDL derecha a lo largo de 15 sesiones. En esta muestra se observó una disminución en el poder de la banda alfa (7.5-12.5 Hz) y beta (12.5-19 Hz) en regiones frontales, centrales y temporales. Estos cambios



nuevamente se asociaron a las propiedades inhibitorias de los protocolos a bajas frecuencias de EMTr.

Se ha relacionado el aumento en el poder de la banda alfa con actividad de tipo inhibitoria (Shafi et al., 2014). También se propone que algunas variaciones en este ritmo están relacionadas con las demandas cognitivas, por ejemplo, una disminución en alfa es provocada por una desincronización de poblaciones neuronales que se relaciona con el desempeño en la tarea y por otro lado, un aumento de alfa refleja un fenómeno de sincronización, posiblemente por procesos de control cognitivo (de tipo arriba-abajo) que permiten regresar a un estado anterior de actividad como preparación para responder nuevamente ante una demanda cognitiva (Klimesch et al., 2007).

Algunos efectos cognitivos de la EMTr han sido evaluados a través de tareas que evalúan las funciones inhibitorias tanto en protocolos en línea como fuera de línea. A continuación se revisa esta evidencia.

### **3.1 Uso de EMTr en el estudio de las funciones inhibitorias**

Una serie de estudios han empleado la EMTr con el fin de explorar sus efectos activadores e inhibidores sobre regiones importantes para el control inhibitorio en CS, especialmente en regiones frontales derechas, que como previamente se señaló, tienen una influencia importante para los procesos de control inhibitorio.

Chambers et al. (2007) aplicaron EMTr a 1 Hz sobre la CFI derecha e izquierda (AB 44, 45, 47) un total de 1200 pulsos en un grupo de estimulación activa y un grupo control (estimulación simulada). Se encontró un aumento significativo en el SSRT (tiempo que toma el proceso interno de detención) de una tarea de inhibición motora en el grupo que recibió estimulación sobre la CFI derecha, sin encontrar diferencias en los que recibieron estimulación en la misma región del lado izquierdo. Lo cual coincide con una disminución en el desempeño debido a las características inhibitorias de la EMTr a 1Hz sobre la CFI derecha.

En un estudio de Watanabe et al. (2015) se aplicó EMTr de tipo inhibitoria y activadora (5 y 50 ms segundos de intervalo inter-tren) de tipo cuadripulso (cuatro pulsos monofásicos)

con un total de 1440 pulsos, además de estimulación simulada sobre el ApreMS. Encontraron que la condición inhibitoria aumentaba en forma significativa el SSRT, además disminuía la actividad de la región estimulada medida con IRMf. En la condición activadora encontraron una reducción del SSRT y ningún cambio en la condición control.

En un estudio de Cai et al. (2012) reportaron un aumento en el SSRT con un paradigma de EMT en línea de pulsos pareados (25 ms de intervalo inter-pulso) en el ApreMS. Los pulsos eran administrados segundos antes del comienzo de algunos ensayos con señal de alto asignados de forma aleatoria. Encontraron un SSRT más largo en los ensayos donde se administró EMT sobre el ApreMS, comparados con los ensayos que no contenían dichos pulsos.

Esta evidencia muestra el efecto de la EMT dentro protocolos fuera de línea que evaluaron el efecto agudo, sin embargo, la administración crónica, es decir, una serie de sesiones de EMTr a lo largo de varios días ha permitido determinar algunos efectos que no son vistos con la exposición a una única sesión.

Un ejemplo son los protocolos de EMTr propuestos para tratar la depresión, los cuales van de 1 a 6 semanas de duración (George et al., 2010; Chen et al., 2014) en los cuales, con el incremento en el número de sesiones también aumenta el efecto antidepresivo (O'Reardon et al., 2007).

En un estudio de Kim et al. (2012) fue aplicada una serie de 5 sesiones de EMTr a 5 Hz (780 pulsos totales con un intervalo inter-trenes de 120 segundos) a un grupo de participantes sanos sobre la CPFDL izquierda, evaluados con una tarea de control de la interferencia (Stroop). Se reportó una disminución significativa en el tiempo de reacción ante los ensayos incongruentes, así como un aumento significativo en el número de inhibiciones acertadas después de la estimulación, sugiriendo así, posibles mecanismos facilitadores en la CPFDL izquierda después de la administración crónica de EMTr.

El uso de la EMTr en el manejo del TLP es relativamente nuevo y de los estudios existentes, solamente en uno (Cailhol et al., 2014) se realizaron mediciones acerca del efecto sobre variables cognitivas, sugiriendo potenciales efectos positivos sobre éstas y sobre algunas otras variables clínicas.

### **3.2 Uso de EMTr en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad**

Dos estudios ya mencionados (Barnow et al., 2009; Lang et al., 2011) aplicaron EMT de pulso único a pacientes con TLP hallando diferencias sobre la capacidad inhibitoria de la corteza motora. En la modalidad repetitiva existen dos estudios que evaluaron sus efectos (Arbabi et al., 2013; Cailhol et al., 2014) aplicando una frecuencia de 5 Hz sobre la CPFDL.

En el estudio de Arbabi et al. (2013) se emplearon 10 sesiones de EMTr a 5Hz sobre la CPFDL izquierda en una paciente de 22 años con diagnóstico de TLP. Se reportó una mayor actividad cortical en la zona estimulada medida a través de IRMf. Además una disminución en puntuaciones de escalas de depresión como Inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI por sus siglas en inglés) y en puntuaciones totales de escalas de severidad de síntomas de TLP (*Borderline Personality Severity Index BPDSI* por su nombre en inglés) así como en una escala de impulsividad (EIB).

En un estudio piloto realizado por Cailhol et al. (2014), diseñado como un ensayo aleatorizado, se aplicó EMTr sobre la CPFDL derecha a 10 Hz a lo largo de 10 sesiones en 10 pacientes con TLP. Se realizó una evaluación al término del tratamiento, al primer y tercer mes posterior a la estimulación. Se encontró una disminución significativa a los tres meses en las puntuaciones de la escala BDPSI y en el número de movimientos promedio para TOL, sin embargo al término de las 10 sesiones, no se reportaron diferencias significativas en ninguna medición.

Estos dos últimos estudios comenzaron a explorar los efectos moduladores de la EMTr en el TLP, sin embargo, la evidencia hasta el momento tiene un alcance limitado, por lo que se ha sugerido profundizar en su estudio y con base en ello, explorar su potencial aplicación clínica (Zaman, 2014).

## Capítulo 4

### Método

#### 4.1 Justificación

La impulsividad forma parte de los rasgos característicos en el TLP, la cual posee una estrecha relación con conductas potencialmente dañinas como promiscuidad sexual, abuso de sustancias (Mangassarian, 2015), gastos excesivos, ira desmedida, conductas de automutilación (Norling y Kim, 2010) y un alto de riesgo de suicidio (Links et al., 2003).

El estudio de algunos procesos que anteceden a las conductas impulsivas como las funciones inhibitorias (Sebastian et al., 2013), permitiría añadir información al estudio del fenómeno de impulsividad en TLP y contribuir a brindar una base neurocognitiva a este trastorno (Ruocco, 2005).

Por otro lado, la EMTr como herramienta terapéutica ha mostrado mejoría significativa en pacientes con depresión a través de la modulación de la actividad cortical de forma repetida (George et al., 2010; Chen et al., 2014). En el caso del TLP permitiría estudiar su efecto neuromodulador sobre una región que ha mostrado deficiencias en su funcionamiento, tal es el caso de la región dorsal de la corteza prefrontal derecha (CFPDL derecha) como disminución de materia gris (O'Neill et al., 2012; Rossi et al., 2015), reducciones en el flujo sanguíneo (Schulz et al., 2013) y mecanismos deficientes en la inhibición cortical (Meares et al., 2005; 2011; Barnow et al., 2009; Lang et al., 2011), las cuales tienen una participación importante en el control inhibitorio y por lo tanto en el desarrollo de la impulsividad (Aaron, 2007; Jacob et al., 2013; Brunner et al., 2010).

De esta forma, el presente estudio podría brindar información acerca del uso de técnicas de neuromodulación en el estudio de funciones cognitivas y potenciales efectos terapéuticos en pacientes con TLP, dos campos de estudio que se encuentran actualmente en desarrollo.

#### 4.2. Objetivos

##### Pregunta de Investigación

**¿Cuál es el efecto de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) a 1 Hz aplicada en la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPF DL) derecha sobre el control de impulsos en pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP)?**

- **Objetivo General**

Evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr administradas a pacientes con TLP sobre el desempeño en una prueba neuropsicológica de control inhibitorio.

- **Objetivos particulares**

1. Evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr a 1 Hz aplicada sobre la CPF DL derecha sobre la inhibición motora, medida con la prueba Señal de Alto.
2. Evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr a 1 Hz aplicada sobre la CPF DL derecha sobre la impulsividad medida con la Escala de Impulsividad de Barrat.
3. Evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr a 1 Hz aplicada sobre la CPF DL derecha sobre la calidad de vida y evaluación de la discapacidad, medidas con las escalas WHOQOL y WHODAS respectivamente.

### **4.3 Hipótesis**

#### **Hipótesis de investigación**

H<sub>1</sub> Existirá una reducción en el tiempo de reacción a la señal de alto (SSRT) en el grupo con TLP posterior a la EMTr.

H<sub>2</sub> Existirá una reducción en la probabilidad de responder ante la señal de alto (ProbResp) en el grupo con TLP posterior a la EMTr.

H<sub>3</sub> Existirá un aumento en el Retraso a la señal de Alto (SSD) en el grupo con TLP posterior a la EMTr.

H<sub>4</sub> Existirá un aumento en las puntuaciones de calidad de vida en el grupo con TLP posterior a la EMTr.

H<sub>5</sub> Existirá una reducción en las puntuaciones sobre la evaluación de la discapacidad en el grupo con TLP posterior a la EMTr.

H<sub>6</sub> Existirá una mejoría en la capacidad de inhibición motora y en el control de la impulsividad , así como en la evaluación de la calidad de vida y discapacidad en el grupo con TLP posterior a la EMTr, observada como una reducción en las diferencias con respecto al grupo CS.

### Variable Independiente

X<sub>1</sub> Estimulación magnética transcraneal repetitiva

### Variabes Dependientes

Y<sub>1</sub> Inhibición motora

Y<sub>2</sub> Impulsividad

Y<sub>3</sub> Calidad de vida

Y<sub>4</sub> Autoevaluación sobre el nivel de la discapacidad

### 4.4 Descripción de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional
Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)	Técnica neurofisiológica que permite la estimulación no invasiva del cerebro humano (Rotenberg et al., 2014).	Sesiones de EMTr a 1 Hz de frecuencia (15 sesiones de 900 pulsos por sesión).
Inhibición motora	Capacidad de interrumpir una acción que no es relevante para los objetivos actuales (Logan y Cowan, 1984).	Valores para el tiempo de reacción a la señal de alto (SSRT), la probabilidad de responder ante una señal de alto (ProbResp) y el tiempo de retraso a la señal de alto (SSD) de la tarea Señal de Alto (“Stop-It” de Verbruggen et al., 2008).
Impulsividad	Rasgo multifactorial de la personalidad compuesto por tres subdimensiones: impulsividad atencional o cognitiva, impulsividad motora y falta de planeación (Paton et al., 2005).	Puntajes para la Escala de Impulsividad de Barrat (EIB) versión 11 ( <i>Barrat Impulsiveness Scale 11</i> , por sus nombre en inglés) (Patton et al., 1995).

Calidad de vida	Percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de cultura y sistemas de valores en el que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones” (World Health Organization Quaility of Life [WHOQOL] Group, 1994 en Skevington et al., 2004).	Puntajes para los 4 subdominios de WHOQOL-BREF (WHO, 1997): salud física, salud psicológica, relaciones sociales y entorno.
Nivel de discapacidad	Producto multidimensional de una interacción entre atributos de un individuo y sus características físicas, sociales y de actitud hacia su ambiente (Manual for WHO Disability Assessment Schedule, 2010).	Puntajes para los 6 subdominios de WHODAS II (WHO, 2010): cognición, movilidad, auto-cuidado, interacción, actividades diarias y participación.

## 4.5 Materiales y método

### 4.5.1 Características del estudio:

Por la naturaleza de las variables, contexto y alcance se trata de un estudio experimental de laboratorio con un alcance descriptivo (López y Juárez, 2004). Cuenta con un diseño pre-test, post-test y un grupo control (Shadish et al., 2002).

### 4.5.2 Población a estudiar

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico de participantes voluntarios (Hernández et al., 2010) a través de una invitación verbal después de las sesiones de psicoterapia o por parte del médico tratante en el caso de los pacientes con TLP. En el caso de los controles sanos, se invitó a compañeros o gente conocida de los alumnos inscritos en el servicio social en el área de estimulación magnética transcraneal del INPRFM.

Los participantes del estudio fueron divididos en dos grupos:

**Grupo con TLP:** Pacientes ambulatorios del INPRFM diagnosticados con TLP de acuerdo a los criterios del DSM-IV TR (APA, 2000). El diagnóstico era determinado por un médico psiquiatra como parte de los protocolos de atención clínica del Instituto. El grupo se conformó por 10 pacientes que recibieron el tratamiento con EMTr.

**Grupo Control Sano (CS):** Participantes de ambos sexos sin patología psiquiátrica (de acuerdo al MINI-PLUS para patología psiquiátrica en general y SCIID 2 para trastornos de personalidad) evaluados por un médico psiquiatra. El grupo constó de 10 participantes sanos.

### **Criterios de inclusión**

1. Edad de 18 a 45 años, de ambos sexos.
2. Pacientes con número de expediente en el INPRFM<sup>1</sup>.
3. Pacientes con diagnóstico previo de trastorno límite de la personalidad de acuerdo al DSM-IV TR (APA, 2000), siendo éste su diagnóstico principal<sup>1</sup>.
4. Pacientes que reciban tratamiento indicado por los servicios clínicos del INPRFM para el manejo del TLP. El tratamiento es llevado por un médico psiquiatra y puede incluir tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico individual o grupal<sup>1</sup>.

### **Criterios de exclusión**

Se comprobaron los siguientes criterios con la información del expediente de cada paciente:

1. Presentar síntomas psicóticos, trastorno afectivo bipolar y/o dependencia a sustancias<sup>1</sup>.
2. Traumatismo craneoencefálico severo o con pérdida del estado de conciencia<sup>1</sup>.
3. Presentar riesgo suicida<sup>1</sup>.
4. Tratamiento farmacológico que incluya anti-comiciales<sup>1</sup>.
5. Enfermedades médicas no controladas (por ejemplo: hipertensión, diabetes, enfermedades reumáticas)<sup>1</sup>.
6. Padecimientos neurológicos<sup>1</sup>.
7. No cumplir con los criterios de seguridad establecidos para recibir EMTr<sup>1</sup>.
8. Presentar sintomatología psiquiátrica evaluada a través de MINI-PLUS (evaluación realizada por un médico psiquiatra, previo al ingreso al protocolo)<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup>Aplica solamente para grupo con TLP.

<sup>2</sup>Aplica solamente para grupo CS.



9. Tener algún desorden de personalidad evaluado a través de SCIID 2 (escala auto aplicable analizada por un médico psiquiatra)<sup>2</sup>.

### **Criterios de seguridad para Estimulación Magnética Transcraneal**

Se excluye de EMT a pacientes que entren en contraindicación con las siguientes condiciones (basado en las obras de Fitzgerald y Daskalakis, 2013; Najib y Cooney, 2014).

1. Electrodo intra-craneales.
2. Implantes cocleares.
3. Otros dispositivos médicos implantados en el cuerpo del paciente que pueden entrar en interacción con el campo magnético (clips de aneurisma, placas implantadas en el cráneo, marcapasos).
3. Historia de eventos convulsivos o pérdida de la consciencia (desmayo).
4. Pacientes con epilepsia.
5. Lesiones cerebrales.
6. Detección de actividad paroxística a través de un estudio clínico de electroencefalograma (EEG).
7. Abstinencia a sustancias.

## **4.6 Instrumentos de evaluación**

### **Evaluaciones clínicas**

**Escala de Impulsividad de Barrat (EIB):** Es un instrumento autoaplicable que contempla tres grandes dimensiones de este rasgo de personalidad (impulsividad motora, cognitiva y falta de planeación). Consta de 30 preguntas con diferentes opciones de respuesta (raramente o nunca, ocasionalmente, a menudo, siempre o casi siempre). Es de las escalas más utilizadas para medir impulsividad (Zald, 2015) y ha sido utilizada en diversos estudios sobre trastorno límite de la personalidad (Arbabi et al., 2013; Cailhol et al., 2014). Se ha reportado una consistencia interna aceptable ( $\alpha$  de Cronbach de 0.83) (Stanford et al., 2009) en versiones en inglés. Aunque no existe un estudio de validación en población mexicana se han reportado resultados muy similares en estudios de versiones en español de países como Colombia ( $\alpha$  de Cronbach 0.79) (Orozco-Cabal et al., 2010) y en intervalos

de 0.69 a 0.83 ( $\alpha$  de Cronbach) en una revisión sistemática que incluye más de 13 traducciones diferentes (Vasconcelos et al., 2012).

En el estudio de Patton et al. (1995) en una muestra de pacientes psiquiátricos se obtuvo una media de 71.37 puntos y en población carcelaria una media de 76.30 puntos. A partir de dichas puntuaciones se ha propuesto asignar un nivel alto de impulsividad con una puntuación por encima de una desviación estándar de la obtenida en población psiquiátrica aproximadamente 74 puntos (Stanford et al., 2009).

**Calidad de Vida WHOQOL-BREF:** Este es un instrumento que mide la calidad de vida de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS):--"Percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de cultura y sistemas de valores en el que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones" (WHOQOL Group, 1994 en Skevington et al., 2004 p. 300). – Es de tipo autoaplicable y consta de 26 preguntas agrupadas en 4 dominios de calidad de vida y satisfacción con el estado de salud: (1) salud física, (2) salud psicológica, (3) relaciones sociales y (4) ambiente. Utiliza 5 puntos en escala tipo Likert y ha sido utilizado para medir el impacto de tratamientos sobre la calidad de vida de los participantes en ensayos clínicos (Acquadro et al., 2008).

Se ha reportado una consistencia interna aceptable en un estudio multi-céntrico para los cuatro subdominios ( $\alpha$  de Cronbach) para salud física 0.82; salud psicológica 0.81; relaciones sociales 0.62; ambiente 0.80 (Skevington et al., 2004). El instrumento brinda una puntuación en escala de 0 a 100 a cada subdominio, donde mayores puntuaciones indican una mayor calidad de vida (WHO, 2007) y se ha encontrado una disminución de estas puntuación en presencia de patología depresiva en pacientes mexicanos (García-Peña et al., 2008).

**Programa de evaluación de la discapacidad WHODAS II:** *World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0* (por sus siglas en inglés) es un instrumento que evalúa el nivel de funcionamiento y discapacidad brindando una medida del impacto de determinadas condiciones de salud en dicho funcionamiento (World Health Organization, 2010); del mismo modo es utilizado para el monitoreo del impacto de intervenciones

clínicas sobre la salud. Se compone de 36 preguntas agrupadas en seis dominios: cognición (entendimiento y comunicación), movilidad, auto-cuidado, interacción con otras personas, actividades de la vida diaria (responsabilidades domésticas, recreación, trabajo y escuela) y participación (actividades de su comunidad y participación en sociedad). Sus opciones de respuesta asignan un valor numérico a cada opción de respuesta: nada (1), medianamente (2), moderado (3), severo (4), extremo (5).

Se ha reportado una consistencia interna elevada ( $\alpha$  de Cronbach) en un estudio multicéntrico que incluyó a población mexicana: cognición (0.94), movilidad (0.96), auto-cuidado (0.95), interacción (0.94), puntuación media de actividades de la vida diaria (0.94) y participación (0.95) (WHO, 2010). En el mismo estudio se determinó que un individuo con un puntuación de 22 estaría en el percentil 80º, específicamente en pacientes con patología psiquiátrica se observado puntuaciones promedio por encima de 30 puntos (WHO, 2010).

### **Evaluación Neuropsicológica**

Paradigma Señal de alto (*Stop Signal* por sus nombre en inglés): Es un paradigma desarrollado por Logan y Cowan, (1984), es ampliamente utilizado como medida de impulsividad y brinda el tiempo de reacción para la señal de alto (SSRT o *Stop signal reaction time* en inglés), el tiempo necesario para inhibir una respuesta motora (Zald, 2015). Ha sido utilizado en diversos estudios para brindar información sobre impulsividad evaluada a través de la inhibición motora en trastorno límite de la personalidad (Mortersen et al., 2010; Lampe et al. 2007; Eijk et al., 2015).

El paradigma se basa en el modelo “carrera de caballos” (Logan y Cowan, 1984), el cual propone que la inhibición se logra o no, dependiendo de la finalización de dos procesos que corren uno contra otro, un proceso desencadenado por la parte go de la prueba y otro por la señal de Alto, si éste último finaliza primero que el proceso go, la inhibición se logra, si el proceso go finaliza primero la inhibición no se completa y se emite la respuesta motora.

Existe una versión computarizada de la tarea Señal de Alto llamada *Stop-It* desarrollada por Verbruggen et al. (2008); éste es un recurso con licencia libre y puede ser ejecutado en Windows 2000 o XP.

Ésta tarea se divide en dos partes, la tarea primaria (75% de los ensayos) consiste en discriminar un círculo y un cuadrado que se encuentran en el centro de la pantalla seguidos de un punto de fijación. Algunas veces durante la ejecución del paradigma y justo después del inicio de la tarea primaria es presentado un estímulo auditivo (750 Hz durante 75 milisegundos) llamado “señal de alto” (aparece el 25 % de los ensayos). La tarea se divide en un segmento de 32 ensayos de entrenamiento y 3 segmentos de 64 ensayos de prueba. Cada vez que termina un bloque hay un intervalo de 10 segundos donde se le muestra al participante un resumen de su desempeño.

Los estímulos (cuadrado y círculo) permanecen en la pantalla hasta que se emita la respuesta o hasta que se cumpla el tiempo de reacción máximo 1,250 milisegundos. Existe un intervalo entre un ensayo y otro de 2,000 milisegundos. Los ensayos con señal de alto están distribuidos aleatoriamente y la aparición de la señal con respecto a la aparición de la figura varía de acuerdo a una demora (retraso a la señal de alto SSD o *Stop Signal Delay* por su nombre en inglés) el cual manipula el tiempo en que inicia el estímulo auditivo unos milisegundos posterior a la aparición de la figura, reduciendo el retraso ante fallos en la inhibición (50 milisegundos) o aumentando el retraso ante una inhibición exitosa (50 milisegundos).

Estas variaciones permiten una modificación en el grado de dificultad del ensayo cuando aumenta el SSD (aumenta la dificultad) posterior a inhibiciones efectivas o permite reducirla cuando no se inhibe efectivamente.

## **4.7 Equipos**

### **Estimulador magnético transcraneal**

El equipo utilizado fue un estimulador *Rapid Magpro* (Dantec, Dinamarca) con una bobina en forma de 8 modelo MC-B70.

### **Equipo de cómputo**

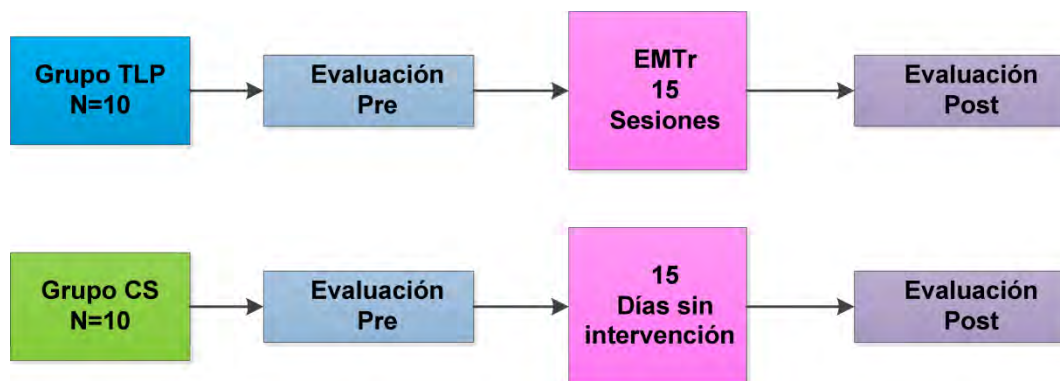
Se utilizó una computadora personal (PC) con Windows XP, 2GB de memoria interna, 160 GB de disco duro y un procesador Intel Core 2 Duo E7500 (2.93 Ghz). Un teclado de PC estándar y audífonos diseñados para computadora. El monitor de la PC constó de una pantalla LCD de 19 pulgadas.

La prueba requirió que en el teclado de la computadora se señalaran sobre dos botones las figuras que aparecen en pantalla, para lo cual se colocaron dos etiquetas con la figura de un cuadrado sobre la tecla Z y un círculo sobre la tecla M.

#### 4.8 Procedimiento

El protocolo experimental fue dividido en tres fases para ambos grupos: pre-prueba, 15 sesiones de EMTr (TLP) o 15 días sin intervención (CS) y post-prueba (Figura 5).

##### Fases del protocolo de investigación.



**Figura 5.** Las 15 sesiones de EMTr o 15 días sin intervención consideraron los días de lunes a viernes por un período de 3 semanas.

##### 4.8.1 Fase de Pre-prueba

##### Escalas clínicas

Los participantes fueron citados a una evaluación inicial, la cual tuvo una duración de 2 horas aproximadamente. Esta evaluación consistió en una entrevista clínica (realizada por un médico psiquiatra) donde se exploraron síntomas de TLP y depresión, además del llenado de escalas autoaplicables WHODAS II, WhoQOL Bref y Barrat.

## **Evaluación neuropsicológica**

Se evaluó a través de la prueba neuropsicológica en la computadora antes descrita, en un consultorio cerrado, sin ruido del exterior, con el participante sentado a 50 cm de distancia de la pantalla y con los audífonos puestos.

Se le dieron las siguientes indicaciones para responder la prueba: “Vas a ver una serie de figuras en el centro de la pantalla, serán un cuadrado y un círculo. Cuando veas cuadrado presionas la tecla de cuadrado y cuando veas un círculo, presionas la de círculo. Algunas veces acompañando la aparición de la figura vas a escuchar un sonido, cuando lo oigas no debes presionar ninguna tecla. A veces, el sonido va a estar muy cerca de la aparición de la figura y otras puede estar muy lejos, si en algún momento ya no te es posible detener la acción, no te preocupes, van a seguir pasando los ensayos. ¿Tienes alguna duda?

Si no tenía ninguna duda se le pidió presionar alguna de las dos teclas de respuesta para comenzar la prueba.

### **4.8.2 Fase de tratamiento con EMTr**

El tratamiento se conformó por 15 sesiones de estimulación magnética transcraneal repetitiva a 1 Hz de frecuencia en la CPFDL derecha, administradas de lunes a viernes a lo largo de 3 semanas. El número de sesiones se decidió a partir de estudios desarrollados en depresión (González-Olvera et al., 2013; George et al., 2010; Bretleau et al., 2008; Avery et al., 2005), las cuales fueron administradas durante 3 semanas de lunes a viernes. El número total de pulsos fue de 900 por sesión (15 minutos de estimulación por día).

### **Determinación de umbral motor**

El umbral motor (UM) se utiliza para determinar la intensidad mínima de campo magnético para evocar una respuesta confiable en el músculo contralateral de la región de la corteza motora primaria (M1) donde se estimula (Westin et al., 2014).

Existe un método llamado “método visual” descrito en un estudio de Vernaba et al. (2011) (basado en Kozel et al., 2000; McConnell et al., 2001; Stokes et al., 2007; Rossini et al., 1994) consiste en la colocación de la bobina en M1 con un ángulo de 45° respecto de la

cisura inter-hemisférica y en la aplicación de pulsos simples sobre esta región. Se deben obtener al menos 5 movimientos del músculo abductor corto del pulgar por cada 10 pulsos emitidos. Una vez que se obtienen, esa intensidad se toma como el UM. Este procedimiento se realiza en cada sesión de EMTr.

La región de M1 que controla los músculos de la mano puede ser localizada a 5-7 cm lateral al vértex (a la mitad entre náson e íneon) y 2 cm anterior con respecto a la línea interaural (Rossini et al. 1994), en este protocolo se utilizan 5 cm y puede ajustarse en caso de no observar una respuesta en el músculo deseado.

### **Localización de CPFDL derecha**

La localización estándar de la CPFDL (Pascual-Leone et al., 1996; George y Wasserman, 1994 en Nahas et al., 2007) se obtiene a través de la medición de 5 cm anterior, en un plano sagital, con respecto a la corteza motora primaria (M1). Sin embargo, se ha debatido acerca de la precisión de que el punto obtenido a través de estas mediciones se encuentre en CPFDL (Fitzgerald et al., 2009; Bradfield et al., 2012; Herbsman et al., 2009).

Aunque la localización por sistemas de neuronavegación e imagen cerebral han demostrado mayor precisión en la localización de la CPFDL (Rusjan et al., 2010; Mylius et al., 2013) y localizan la CPFDL derecha en las coordenadas de Talairach  $x = +39$ ,  $y = +47$ ,  $z = +7$  (Jeurissen et al., 2014), esta metodología no se encontraba disponible en la institución que apoyó este proyecto, por lo cual se optó por emplear el método aceptado por algunos autores sobre tomar una medición de 6 a 7 cm anterior a M1, aproximadamente el punto F4 del Sistema Internacional 10-20 (Fitzgerald y Daskalakis, 2012; Herbsman 2009).

En este estudio se tomó como guía los 7 cm existentes entre el centro de la bobina marcado con un cero y un punto a  $135^\circ$  en un ángulo obtuso de la línea central que divide en un área superior e inferior a la bobina de estimulación, a partir del punto donde se obtiene el UM.

### **4. 8.3 Fase de Pos-prueba**

Se realizó nuevamente la entrevista clínica y evaluación neuropsicológica. Por último, se le brindó al participante una retroalimentación sobre su desempeño antes y después del tratamiento.

#### **4.9 Análisis estadístico**

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20 para el análisis de datos, el cual se llevó a cabo con un valor de alfa de 0.05. Para la comparación inter-grupo se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para todas las variables con excepción de las variables Sexo y Escolaridad, las cuales se realizaron con Chi cuadrada. El análisis para la comparación de medidas repetidas se llevó a cabo con la prueba de Wilcoxon.



## Capítulo 5

### Resultados

La muestra total se conformó de 20 participantes, distribuidos en dos grupos distintos: TLP (n=10) y CS (n=10).

#### 5.1 Resultados demográficos y tratamiento

Se obtuvo la media para edad así como la proporción para sexo y escolaridad (Tabla 5). La edad no reveló diferencias estadísticamente significativas, se obtuvo la misma proporción de sexo en ambos grupos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de niveles educativos entre ambos grupos (Tabla 5).

**Tabla 5. Comparación inter-grupo y características demográficas.**

	TLP	CS	Z	$\chi^2$	gl	p
<b>Edad <math>\bar{X}</math> (DE)</b>	31.80 (10.50)	26.80 (5.49)	-1.065	-	-	p= 0.287
<b>Sexo (%)</b>	F: 90, M: 10	F: 90, M: 10	-	0.00	1	p= 1.000
<b>Escolaridad (%)</b>	S: 20, B: 30, L: 50	B: 10, L: 70; M: 10, D: 10	-	6.927	4	p= 0.255

(DE): Desviación estándar. F: Femenino. M: Masculino. S: Secundaria, B: Bachillerato, L: Licenciatura, M: Maestría, D: Doctorado.

#### Tratamiento farmacológico

El total de los pacientes tomaban al menos un medicamento antidepresivo (n=10). Cinco pacientes un estabilizador del ánimo, 3 una benzodiacepina y 3 un antipsicótico (Tabla 6). Tres pacientes más, tomaban un medicamento no psiquiátrico de los especificados en la tabla 6 en el apartado Otros. La medicación se mantuvo sin cambios en el grupo con TLP antes y después de la intervención con EMTr.

Tres pacientes tomaban tratamiento psicoterapéutico al momento del estudio. Dos pacientes tomaban Terapia de Aceptación y compromiso (ACT, una variante de Terapia Cognitivo Conductual) y una paciente más Terapia Conductual (TC) en forma individual.

**Tabla 6. Medicación de los pacientes con TLP incluidos en el estudio**

Paciente	Antidepresivo ISRS	Antidepresivo Otra clase	Estabilizador del ánimo	Antipsicóticos	Benzodiacepinas	Otros
1	Fluoxe (18)		Topir (18)			Metf/ Ascar
2	Fluoxe(3)	Mirtaz(1)				Levotir/Caber
3	Venlaf (19)		Lamotr (14)		Clona (6)	
4	Fluoxe (9)					
5	Escital (11)		Oxcarba (9)			
6	Escital (3)		Á. Valpr (6)	Levome (6)	Clona (3)	
7	Escital (12)					
8	Fluoxe (3)		Topir (1)	Sulpir (3)	Clona (3)	
9	Sertral (3)					
10	Sertral (5)			Sulpir (5)		Aspirina
<b>N=</b>	10	1	5	3	3	3

Se indica en paréntesis los meses con la medicación. Fluoxe: fluoxetina. Venlaf: venlafaxina. Escital: escitalopram. Sertral: sertralina. Mirtaz: mirtazapina. Topir: topiramato. Lamotr: lamotrigina. Oxcarba: oxcarbacepina. A. Valpr: ácido valpróico. Topira: topiramato. Levome: levomepromacina. Sulpir: sulpirida. Clona: Clonazepam. Metf: metformina. Ascar: ascarbosa. Levotir: levotiroxina. Caber: cabergolina. ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.

## 5.2 Prueba Stop Signal “Señal de alto”

Se obtuvo la media para las cinco principales variables dependientes de la prueba Señal de alto (Tabla 7).

El grupo TLP obtuvo tiempos de Reacción a la señal de Alto (SSRT) más largos que el grupo CS (Tabla 7). El análisis inter-grupo reveló diferencias estadísticamente significativas para el tiempo de reacción a la señal de alto (SSRT) en el momento pre evaluación ( $Z = -2.571$ ,  $p=0.01$ ). Posterior al curso de EMTr dicha diferencia entre grupos desaparece para esta variable ( $Z = -1.436$ ,  $p=0.151$ ).

Del mismo modo, para la probabilidad de Responder ante una señal de Alto (ProbResp), el grupo TLP obtuvo valores significativamente más altos que el grupo CS en el momento pre ( $Z=-2.592$ ,  $p=0.01$ ) y en el post ( $Z=-2.32$ ,  $p=0.20$ ).

Con respecto al Retraso a la señal de Alto (SSD), el grupo TLP obtuvo valores más bajos con respecto al grupo control (Tabla 7). El análisis inter-grupo mostró diferencias estadísticamente significativas en el Pre ( $Z= -2.949$ ,  $p=0.003$ ) y en el Post evaluación ( $Z=-2.987$ ,  $p=0.003$ ).

Para los tiempos de reacción con señal de alto (SS..RT) el grupo con TLP obtuvo tiempos significativamente más cortos que el grupo CS en el momento Pre ( $Z=-2.721$ ,  $p=0.007$ ) y en el post ( $Z= -3.175$ ,  $p=0.001$ ); así como para los tiempos de Reacción sin señal de Alto (NS..RT) en ambos momentos de evaluación: pre ( $Z=-3.024$ ,  $p=0.002$ ) y post ( $Z=-3.402$ ,  $p=0.001$ ).

**Tabla 7. Resultados para Señal de Alto y comparación inter-grupo.**

	PRE				POST				U de Man-Whitney	
	TLP		CS		TLP		CS		PRE	POST
	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md		
<b>ProbResp (%)</b>	58,14 (16,85)	49,45	45,04 (3,13)	44,25	51,36 (5,37)	50,55	46,76 (2,73)	46,3	*	*
<b>SSRT(ms)</b>	400,34 (104,47)	374,6	320,38 (114,65)	300,1	326,09 (161,00)	317,15	269,63 (83,19)	283,4	*	Ns
<b>SSD (ms)</b>	244,47 (162,02)	245,85	544,05 (195,6)	592,65	326,09 (161,00)	337,75	644,41 (190,15)	622,9	*	*
<b>SS..RT(ms)</b>	584,62 (109,2)	573,05	775,13 (150,63)	788,6	589,28 (81,54)	585,25	824,25 (138,19)	832,55	*	*
<b>NS..RT(ms)</b>	646,67 (112,59)	662,45	863,22 (119,17)	884,25	673,5 (100,68)	691,35	913,89 (120,21)	905,9	*	*

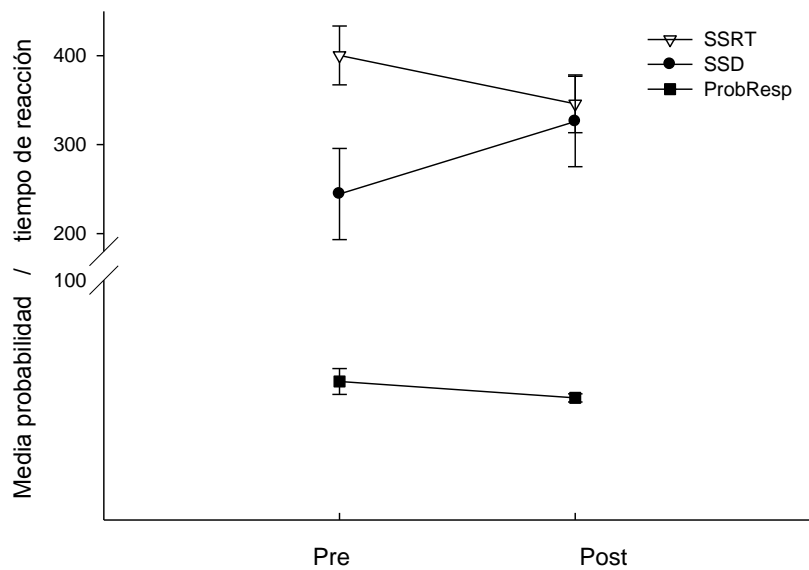
(%): Valor de la probabilidad en porcentaje. (ms): Milisegundos. ProbResp: Probabilidad de responder ante una señal de Alto. SSRT: Tiempo de reacción a la señal de Alto (*Stop Signal Reaction Time*). SSD: Retraso a la señal de Alto (*Stop*

Signal Delay). SS..RT: Tiempo de reacción ante un ensayo con señal de Alto. NS..RT: Tiempo de reacción ante ensayo sin señal de alto. \*  $p < 0.05$ .

Posterior a la EMTr en el grupo TLP, se observó una disminución en los valores de la variable Probabilidad de responder ante una señal de alto (ProbResp) y en el tiempo de reacción a la señal de alto (SSRT); así como un aumento en el retraso a la señal de Alto (SSD) sin embargo, el análisis para medidas repetidas no mostró diferencias estadísticamente significativas (Figura 6).

El análisis de medidas repetidas para el grupo CS no reveló diferencias estadísticamente significativas entre ambos momentos de evaluación.

### Pre-post EMTr para Señal de alto en el grupo con TLP



**Figura 6.** Cambios en la inhibición de tipo motora medida con Señal de alto posterior a la EMTr en los pacientes con TLP. SSRT: Tiempo de reacción a la señal de alto. SSD: retraso a la señal de alto. ProbResp: Probabilidad de responder a la señal de alto.

### 5.3 Escala de impulsividad de Barrat (EIB)

Las puntuaciones para los sub-dominios que componen la prueba y la puntuación total para ambos grupos se resumen en la Tabla 8.

El grupo TLP obtuvo puntuaciones más altas en EIB que el grupo CS (Tabla 8). La comparación inter-grupo reveló diferencias estadísticamente significativas en el dominio de

Impulsividad Cognitiva en el momento pre ( $Z= -3.129$ ,  $p=0.01$ ) y en el post ( $Z= -2.278$ ,  $p=0.023$ ), así como en Falta de planeación en el pre ( $Z=-2.88$ ,  $p=0.004$ ) y en el post ( $Z= -2.012$ ,  $p=0.044$ ).

Para el subdominio de Impulsividad Motora el grupo TLP mostró puntuaciones significativamente más altas en el momento pre ( $Z= -3.592$ ,  $p=0.000$ ) y en el momento post a la EMTr ( $Z= -2.765$ ,  $p=0.006$ ); del mismo modo para la Puntuación Total en ambos momentos de evaluación, pre ( $Z= -3.641$ ,  $p=0.000$ ) y post ( $Z= -3.028$ ,  $p=0.002$ ).

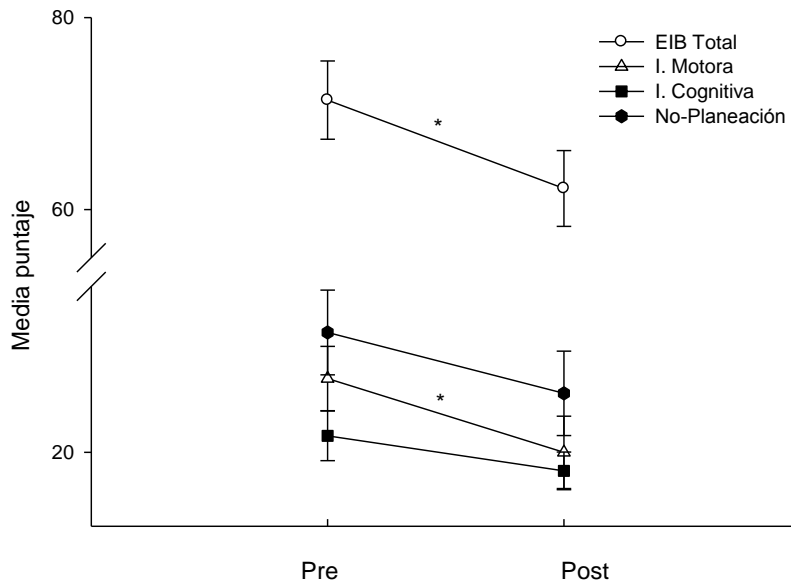
**Tabla 8. Puntuaciones para Escala de Impulsividad de Barrat (EIB)**

	PRE				POST				U de Mann-Whitney	
	TLP		CS		TLP		CS		PRE	POST
	$\bar{X}(DE)$	Md	$\bar{X}(DE)$	Md	$\bar{X}(DE)$	Md	$\bar{X}(DE)$	Md		
<b>I. Cognitiva</b>	20,90 (4,25)	19,5	14 (3,65)	13,5	19 (3,23)	19	14,2 (5,78)	13,5	*	*
<b>I. Motora</b>	24 (5,51)	25	10,7 (5,05)	11	20 (6,20)	21	11,4 (4,78)	10,5	*	*
<b>F. Planeac.</b>	26,5 (7,26)	25,5	17,2 (4,89)	19	23,2 (7,23)	23	17,5 (5,1)	17	*	*
<b>Total</b>	71,4 (12,88)	68	41,9 (7,63)	41,5	62,2 (12,48)	64,5	43,1 (8,22)	41	*	*

I. Cognitiva (impulsividad cognitiva). I. Motora (impulsividad motora). F. Planeación (falta de planeación). Ns: no significativo. \*  $p < 0.05$

Posterior a la EMTr grupo TLP mostró una reducción en las puntuaciones Post con respecto a las Pre en los tres subdominios de la prueba EIB (Impulsividad cognitiva, Impulsividad motora, Falta de planeación), así como en la Puntuación total. El análisis de medidas repetidas reveló diferencias estadísticamente significativas para el dominio de Impulsividad Motora ( $Z=-1.963$ ,  $p=0.050$ ) y Puntuación Total ( $Z=-2.360$ ,  $p=0.018$ ) (Figura 7).

## Pre-post EMTr para la Escala de impulsividad de Barrat (EIB) en el grupo con TLP



**Figura 7.** Cambios en las puntuaciones medias para los tres subdominios de EIB en el grupo con TLP antes y después del tratamiento con EMTr. EIB: Escala de impulsividad de Barrat. I. Motora: impulsividad motora. I. Cognitiva: impulsividad cognitiva. \*  $p < 0.05$

### 5.4 Evaluación de la discapacidad (WHODAS 2.0)

La puntuación de los seis subdominios que componen la prueba se resume para cada grupo en la tabla 9.

El grupo TLP obtuvo puntuaciones significativamente más altas en los seis subdominios comparado con el grupo CS. El análisis inter-grupo reveló diferencias estadísticamente significativas para los seis subdominios: comunicación (pre:  $Z = -3.576$ ,  $p = 0.000$ ; post:  $Z = -3.702$ ,  $p = 0.000$ ), movilidad (pre:  $Z = -3.199$ ,  $p = 0.001$ ; post:  $Z = -3.773$ ,  $p = 0.000$ ), autocuidado (pre:  $Z = -3.599$ ,  $p = 0.000$ ; post:  $Z = -3.983$ ,  $p = 0.000$ ) relaciones interpersonales (pre:  $Z = -3.550$ ,  $p = 0.000$ ; post:  $Z = -3.322$ ,  $p = 0.001$ ), actividades de la vida diaria (pre:  $Z = -2.762$ ,  $p = 0.006$ ; post:  $Z = -3.536$ ,  $p = 0.000$ ), participación en sociedad (pre:  $Z = -3.798$ ,  $p = 0.000$ ; post:  $Z = -3.715$ ,  $p = 0.000$ ) y puntuación total (pre:  $Z = -3.780$ ,  $p = 0.000$ ; post:  $Z = -3.682$ ,  $p = 0.000$ ).

**Tabla 9. Puntuaciones para Evaluación de la Discapacidad (WHODAS 2.0)**

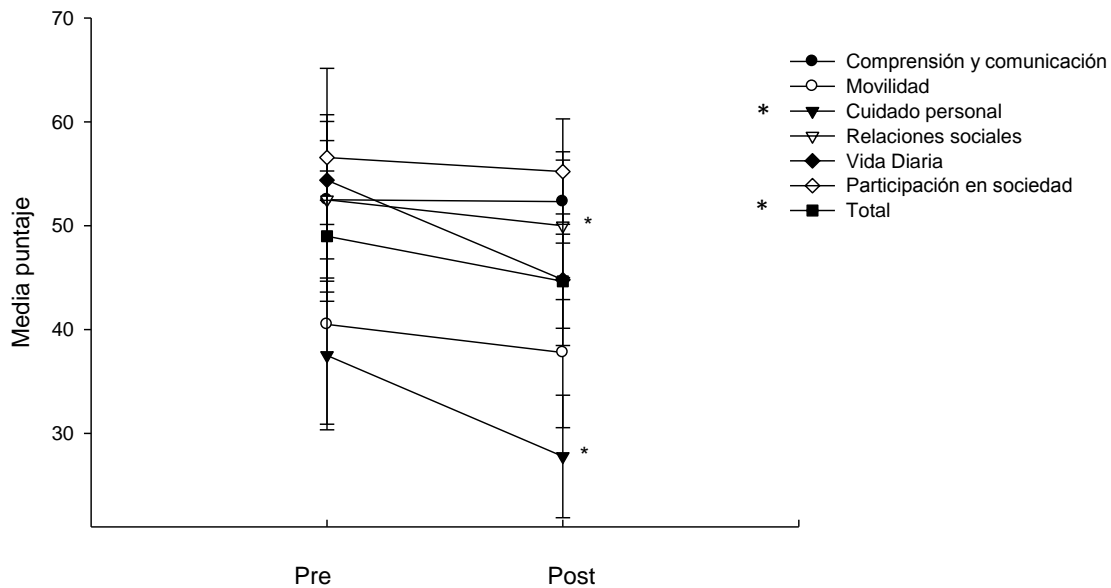
	PRE				POST				U de Mann-Whitney	
	TLP		CS		TLP		CS		PRE	POST
	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md		
<b>Comunicación</b>	52,5 (18,02)	52,05	14,58 (11,32)	16,66	52.31 (11.98)	50	7,08 (8,34)	4,16	*	*
<b>Movilidad</b>	40,5 (30,40)	30	3,5 (4,74)	2,5	37.77 (21.66)	30	2 (3,49)	0,00	*	*
<b>Cuidado P.</b>	37,5 (22,63)	37,5	0,625 (1,97)	0,00	27.77 (17.70)	25	0 (0)	0,00	*	*
<b>Interacción</b>	52,5 (23,83)	52,5	8,5 (11,31)	2,5	50 (21.36)	45	9,5 (14,80)	0,00	*	*
<b>Vida diaria</b>	54,37 (34,08)	51,56	14,37 (13,67)	10,93	44.79 (19.00)	40,62	9,06 (10,46)	6,25	*	*
<b>Participación</b>	56,56 (13,04)	60,93	7,5 (9,1)	3,12	55.2 (15.22)	53,12	5 (6,28)	1,56	*	*
<b>Total</b>	48,98 (19,83)	45,55	8,18 (6,14)	7,98	44.64 (13.58)	47,08	5,44 (5,71)	2,95	*	*

Comunicación (habilidades de entendimiento y comunicación). Movilidad (dificultades para moverse en el entorno). Cuidado P.: Cuidado personal (higiene y alimentación). Interacción (relaciones con otras personas). Vida diaria (actividades domésticas, recreación, trabajo y escuela). Participación S: participación en sociedad (actividades de la comunidad y participación en sociedad). \*p < 0.05

Posterior al curso de EMTr el grupo TLP mostró disminución en los seis subdominios sobre la evaluación de la discapacidad (Tabla 9). El análisis de medidas repetidas reveló diferencias estadísticamente significativas en los subdominios de Cuidado personal ( $Z=-2.536$ ,  $p=0.011$ ) y Puntuación total ( $Z=-2.310$ ,  $p=0.021$ ) (Figura 8).

El análisis de medidas repetidas en el grupo CS reveló una disminución significativa en la evaluación post respecto a la pre en el subdominio Comprensión y comunicación ( $Z= -2.016$ ,  $p=0.044$ ).

## Pre-post EMTr para los subdominios de WHODAS en el grupo con TLP



**Figura 8.** Cambios en la puntuación de la Evaluación de la discapacidad (WHODAS) en el grupo con TLP antes y después del tratamiento con EMTr. \* $p < 0.05$

### 5.5 Calidad de Vida (WHOQOL-BREF)

Se obtuvo la media para los 4 subdominios que componen la prueba (Tabla 10). Las puntuaciones fueron más bajas para el grupo TLP comparado con el grupo CS en las puntuaciones de calidad de vida. El análisis inter-grupos reveló diferencias estadísticamente significativas en los cuatro subdominios de la prueba en ambos momentos de evaluación: salud física en el (pre:  $Z=-3.727$ ,  $p=0.000$ ; post:  $Z= -3.491$ ,  $p=0.000$ ), bienestar psicológico (pre:  $Z= -3.653$ ,  $p=0.000$ ; post:  $Z= -3.154$ ,  $p=0.002$ ), relaciones interpersonales (pre:  $Z= -3.581$ ,  $p=0.000$ ; post:  $Z= -2.905$ ,  $p=0.004$ ) y entorno (pre:  $Z= -3.433$ ,  $p=0.001$ ; post:  $Z= -3.156$ ,  $p=0.002$ ).

Se observó una disminución en los valores obtenidos por el grupo TLP posterior a la EMTr en los subdominios salud física, bienestar psicológico, relaciones sociales y entorno. El análisis para muestras relacionadas mostró diferencias estadísticamente significativas para los subdominio de salud física ( $Z=-2.120$ ,  $p=0.034$ ), bienestar psicológico ( $Z=-2.530$ ,  $p=0.011$ ) y relaciones sociales ( $Z=-2.536$ ,  $p=0.011$ ) (Figura 9).

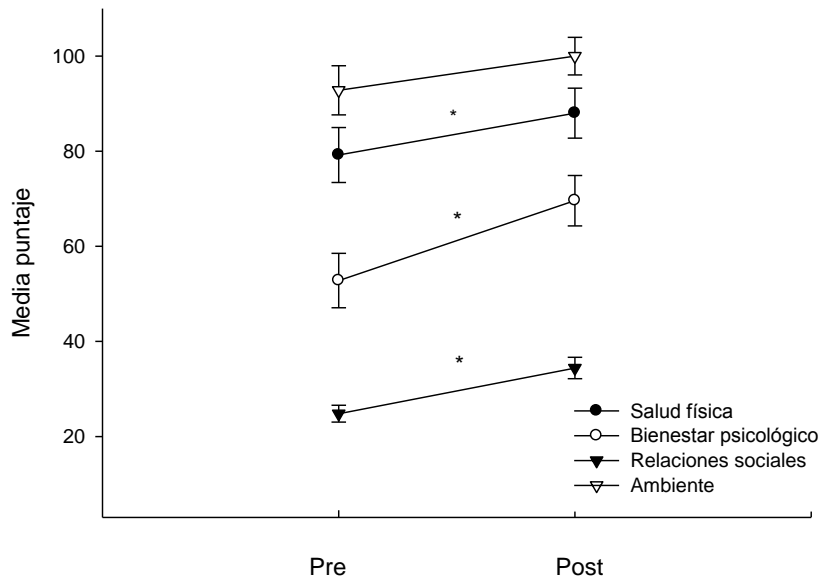


**Tabla 10. Puntuaciones para Calidad de vida (WHOQOL-Bref)**

	PRE				POST				U de Mann-Whitney	
	TLP		CS		TLP		CS		PRE	POST
	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md	$\bar{X}$ (DE)	Md		
<b>Salud física</b>	45.8 (16,10)	47	85,1 (18,18)	84	53.3 (15,11)	56	85,2 (19,29)	81	*	*
<b>Bienestar Psic.</b>	30.6 (18,70)	28	76,2 (16,81)	75	47.6 (17,30)	53	75,9 (16,05)	75	*	*
<b>Rel. Interpers</b>	26.2 (12,91)	25	77 (22,77)	75	47.6 (15,12)	44	77,7 (20,26)	75	*	*
<b>Entorno</b>	50.2 (12,61)	50	78,4 (15,01)	75	55.1 (10,10)	56	79,2 (17,13)	75	*	*

DE: Desviación estándar. Bienestar Psic: Bienestar psicológico. Rel. Interpersonales: Relaciones interpersonales.

**Pre-post EMTr para WHOQOL en el grupo con TLP**



**Figura 9.** Cambios en la puntuación obtenida antes y después del tratamiento con EMTr en los subdominios de la escala de Calidad de vida (WHOQOL) para el grupo con TLP. \*p < 0.05.

## Capítulo 6

### Discusión y conclusiones

#### 6.1 Efectos de la EMTr sobre el control de impulsos

La impulsividad representa un rasgo importante dentro del funcionamiento de pacientes con TLP ya que se relaciona con daños potenciales que pueden condicionar su estado de salud o su vida (Mangassarian, 2015; Links et al., 2003; Norling y Kim, 2010).

Como parte de la base neurocognitiva que se ha propuesto dar al TLP (Ruocco, 2005), la impulsividad se ha abordado a partir de capacidades de control cognitivo como las capacidades de inhibición, cuyas deficiencias parecen subyacer a la conducta impulsiva (Sebastian et al. 2013) y son de gran interés en el estudio de este trastorno (Nigg et al., 2005).

Por tal razón, se planteó estudiar los efectos de una técnica de neuromodulación (EMTr) sobre el control de impulsos, medido a través de capacidades inhibitorias e impulsividad en TLP, una población clínica cuyos criterios diagnósticos incluyen la impulsividad. Se contempló en las hipótesis una mejora en la capacidad de inhibición y una disminución en las puntuaciones de impulsividad posterior al tratamiento, así como un aumento en las puntuaciones de calidad de vida y disminución en la evaluación de la discapacidad.

Se encontró un desempeño significativamente menor en la inhibición motora entre el grupo con TLP y el CS evaluado con la tarea Señal de alto; puntuaciones más altas en impulsividad y en la evaluación de la discapacidad por parte del grupo con TLP, así como puntuaciones más altas en calidad de vida por parte del grupo CS. Además, posterior al tratamiento con EMTr se encontró una disminución en el tiempo empleado por los pacientes con TLP para detener una acción motora (SSRT), una disminución significativa en la impulsividad medida con autorreporte y cambios significativos en la evaluación de la discapacidad y calidad de vida en este mismo grupo.

En este estudio, la impulsividad medida a través de la EIB, mostró puntuaciones significativamente más altas en los tres subdominios de impulsividad de la prueba: impulsividad cognitiva, motora y falta de planeación, además de la puntuación total en la comparación inter-grupos. Estos resultados son coherentes con lo encontrado por estudios que evaluaron a pacientes con TLP y CS a través de mediciones de impulsividad y toma de riesgo (evaluado por el IGT) como tomar de mazos desventajosos y obtener una menor ganancia final, lo cual refleja un comportamiento impulsivo en el TLP (Le Gris et al., 2012; Haaland y Landro, 2007; Maurex et al., 2009).

Los reportes sobre las funciones inhibitorias en pacientes con TLP sugieren deficiencias en estas capacidades comparados con CS (McClure, 2016, Rentrop et al., 2008, Dinn et al., 2004). Los resultados de este estudio apoyan hallazgos previos confirmando la deficiencia para inhibir acciones motoras por parte de pacientes con TLP al ser comparados con CS, medidas con tareas similares a Señal de Alto (Nigg et al., 2005; Le Gris et al., 2012).

Los resultados presentados en esta investigación dan cuenta de deficiencias en la efectividad de mecanismos inhibitorios por parte de los pacientes con TLP comparados con CS, a través de la comparación inter-grupo en la probabilidad de responder ante una señal de alto (ProbResp), el empleo de un mayor tiempo en el proceso de detención de la acción motora (SSRT) y un tiempo menor en el retraso en la señal de alto (SSD).

De esta forma, las diferencias en ProbResp muestran que el grupo con TLP tuvo una tendencia significativamente mayor a responder con una acción motora cuando la prueba mostraba una señal de alto, diferencia que se mantiene en ambos momentos de evaluación.

De acuerdo con los autores de la prueba (Verbruggen et al., 2008; Logan y Cowan, 1984), al inhibir efectivamente la respuesta motora, el SSD incrementa 50 ms para aumentar la dificultad de la prueba, si no se inhibe efectivamente, hará lo contrario disminuyéndola. De esta forma, un promedio de SSD mayor en CS muestra que la tarea pudo probar intervalos de retraso mayores con inhibiciones efectivas frente a los obtenidos por pacientes con TLP, que fueron significativamente más bajos en ambos momentos de evaluación.

Por otro lado, la diferencia encontrada en el SSRT, muestra un tiempo de detención de la acción motora más largo por parte de los pacientes con TLP comparados con CS, sin embargo, ésta diferencia solamente se encontró en la evaluación pre ya que, al término de la EMTr los pacientes con TLP no muestran diferencias significativas respecto a los CS, es decir, los pacientes con TLP al término del tratamiento no muestran un proceso inhibitorio significativamente más lento que los CS.

Dicha falta de significancia estadística en el SSRT permite inferir un efecto positivo de la EMTr en los pacientes con TLP ya que permite sugerir similitudes en el funcionamiento inhibitorio entre ambos grupos.

A pesar de que los resultados de la tarea Señal de Alto posterior a la aplicación de EMTr en pacientes con TLP no fueron significativos, estos muestran una tendencia a disminuir en el SSRT, en la probabilidad (ProbResp) y a aumentar en el SSD mostrando, en términos generales, un mejor desempeño en la prueba posterior al tratamiento.

La disminución en el SSRT muestra que el tiempo que toma el proceso inhibitorio es menor posterior al tratamiento en el grupo con TLP, comparado con la medición pre. Sin embargo, son limitadas las inferencias que se pueden hacer a través de los cambios encontrados en el SSRT por su falta de significancia estadística.

La disminución en la probabilidad de responder ante una señal de alto (ProbResp) muestra una ligera disminución en la tendencia para responder ante una señal de alto, así como el aumento en el promedio de SSD posterior a la EMTr en el grupo con TLP, muestra un incremento en la dificultad que la tarea estableció para probar el proceso de detención. Ambos hallazgos muestran una mejora en el desempeño de procesos inhibitorios medidos con esta prueba, sin embargo, nuevamente la falta de significancia estadística limita las inferencias al respecto.

Por otro lado, los hallazgos en la Escala de impulsividad de Barrat (EIB) mostraron una disminución significativa en el subdominio de impulsividad motora y en puntuación total en pacientes con TLP al término del tratamiento. Algunos hallazgos sobre una disminución de la impulsividad habían sido reportados en intervenciones psicoterapéuticas como la Terapia Dialéctico Conductual (Stoffers et al., 2012) y con el empleo de antipsicóticos de

segunda generación (Stoffers et al., 2010), sin embargo no habían sido reportados con el uso de EMTr.

De acuerdo con la literatura, no existe una explicación completa acerca de los mecanismos a través de los cuales la EMTr tiene efectos sobre la corteza cerebral (Kropotov, 2016; Rotenberg et al., 2014), sin embargo existen hallazgos en pacientes con TLP que pueden brindarnos información acerca de ciertos mecanismos involucrados en estos resultados.

Como se expuso previamente, existe evidencia acerca de una deficiencia en la excitabilidad cortical en pacientes con TLP medida en la M1 (Barnow et al., 2009; Lang et al., 2011) específicamente en la capacidad inhibitoria que muestra esta área de la corteza después de ser activada con un pulso magnético, llamada periodo silente, el cual sugiere una transmisión GABAérgica deficiente.

Del mismo modo, se ha propuesto que la inhibición de la M1 es el último segmento del modelo Red de detención (Rubia et al., 2003; Li et al., 2008; Aron et al., 2004; Aron, 2007), el cual sugiere que el NST ejerce esta influencia inhibitoria sobre M1 (Rae et al., 2015) a través de una influencia excitatoria de la CFI derecha sobre el ApreMS y a su vez al NST.

Estos hallazgos sugieren que la M1 podría jugar un rol fundamental en las deficiencias encontradas en los estudios que han evaluado las capacidades de control inhibitorio en pacientes con TLP ya que, una deficiencia en la transmisión inhibitoria en M1 durante la ejecución de tareas como Señal de Alto podría afectar las señales provenientes de regiones que están ejerciendo un control sobre ésta como NST o ApreMS como se propone en el modelo Red de detención (Rubia et al., 2003; Li et al., 2008; Aron et al., 2004; Aron, 2007) y desempeñar una función deficiente de detención de la acción motora.

Por otro lado, algunas deficiencias en procesos inhibitorios han sido también reportadas en regiones frontales en pacientes con TLP, específicamente una disminución en la capacidad de habituación de regiones frontales derechas, medidas como un aumento en la amplitud del componente 3a de la onda P300 (Meares et al., 2011).

De esta forma, los hallazgos relacionados con el potencial inhibitorio de la EMTr a bajas frecuencias ( $\leq 1$  Hz) como el aumento en concentraciones de GABA en regiones motoras

después de 1 sesión de ETB continua (Stagg et al., 2009); PME disminuidos después de EMTr inhibitoria (Fitzgerald et al., 2005) y el aumento en actividad alfa (que se sugiere relacionada con actividad inhibitoria) (García-Anaya et al., 2011; Shafi et al., 2014) permitiría sugerir una hipótesis acerca de posibles cambios en la actividad GABAérgica posterior a la administración repetida de EMTr a 1 Hz en la CPFDL derecha.

Dicho lo anterior, un fortalecimiento de actividad de tipo inhibitoria en regiones frontales, como la que probablemente esté promoviendo la EMTr a 1 Hz en la CPFDL derecha, facilitaría algunos procesos como la habituación que resulta del paradigma de discriminación sensorial Odball (Meares et al., 2011) y el aumento en el poder de la banda alfa que se ha relacionado con procesos de preparación de tipo arriba-abajo sucesivo a una demanda cognitiva (Shafi et al., 2014), mejorando algunos aspectos del funcionamiento prefrontal.

La disminución significativa en puntuaciones de impulsividad aquí reportada, medida a través de EIB, podría reflejar algunos cambios positivos de la EMTr en regiones derechas de la corteza prefrontal, ya que ciertas deficiencias reportadas en pacientes con TLP como la disminución de materia gris en la CPFDL derecha (O'Neill et al., 2013) y una correlación entre disminución de la materia gris y puntuaciones altas en impulsividad (Brunner et al. 2010; Sala et al., 2011; Depping et al., 2016) reflejan una relación entre cambios en la estructura cerebral y el comportamiento impulsivo en pacientes con TLP, en los cuales podría incidir la actividad inducida con EMTr.

Existen a su vez otras posibles interacciones entre la influencia inhibitoria de la EMTr sobre la CPFDL derecha y regiones cerebrales no analizadas en este estudio, por ejemplo, en regiones cinguladas que han sido reportadas con altas concentraciones de glutamato en personas con altos niveles de impulsividad (Hoerst et al., 2010; Coccaro et al., 2013) o relacionados con síntomas de TLP (Depping et al., 2016).

Además, como se señaló previamente, la aplicación repetida del tratamiento tiene una mayor efectividad sobre la disminución de la sintomatología depresiva (O'Readon et al., 2007) y ha reportado mejorar el desempeño en tareas de control de la interferencia con la aplicación de 5 sesiones de EMTr a 5 Hz sobre la CPFDL izquierda (Kim et al., 2012). Así,

los datos presentados en esta investigación permiten sugerir un potencial efecto benéfico de sesiones repetidas de EMTr sobre capacidades de inhibición en pacientes con TLP.

No obstante, los datos obtenidos en este estudio no permiten confirmar algunas de las suposiciones antes expuestas, sino únicamente sugerir posibles vías y bases de funcionamiento que contribuirían en la comprensión de dichos resultados.

La muestra analizada en este estudio contaba con intervención farmacológica previa al ingreso al protocolo de investigación. Aunque existió una gran variabilidad en el tiempo de inicio del tratamiento farmacológico previo a la EMTr con intervalos desde 1 mes hasta 19 meses, en general, se ha propuesto en el caso de los antidepresivos, que la respuesta terapéutica comienza dentro de las tres primeras semanas de tratamiento y alcanza una respuesta estable entre 8 y 12 semanas de tratamiento (Ciraulo et al., 2011) , de dos a tres semanas en el caso de los antipsicóticos (Ginovart y Kapur, 2012) y de una a dos semanas para algunos estabilizadores (incluso más rápido para el ácido valpróico) (Meyers, 2016), intervalos que permite sugerir efectos estables por parte de ambas clases de medicación en la muestra analizada.

Por un lado, el total de pacientes (n=10) tomaba algún antidepresivo de tipo ISRS, el cual hasta el momento no cuenta con evidencia sobre efectos significativos en la disminución de la conducta impulsiva (Lieb et al., 2010) ni por parte de los medicamentos antipsicóticos de primera generación que dos pacientes tomaban (dos pacientes sulpirida y uno levomepromazina) (Stoffers y Lieb, 2015).

Sin embargo, algunos otros medicamentos que formaban parte del tratamiento de la muestra analizada sí han demostrado efectos sobre la conducta impulsiva y podrían tener relación con el potencial GABAérgico de la EMTr. Un ejemplo de estos medicamentos son los estabilizadores del ánimo que la mitad de la muestra tomaba (n=5).

En general, se propone que los medicamentos anticonvulsivos (que son usados como estabilizadores del ánimo en trastornos como TLP) tienen efecto sobre el incremento de la actividad inhibitoria de GABA como en el caso del ácido valpróico y oxcarbacepina (Burns et al., 2012), sin embargo éstos dos últimos no han mostrado efecto significativo sobre la reducción de la conducta impulsiva (Stoffers y Lieb, 2015; Lieb et al., 2010).

En dos estudios de meta-análisis de ensayos clínicos controlados se ha reportado la disminución de la conducta impulsiva después de la administración de Lamotrigina o Topiramato en pacientes con TLP (Stoffers et al., 2015; Lieb et al., 2010). En el presente estudio se analizaron dos pacientes que tomaban topiramato y uno que tomaba lamotrigina.

En el caso de topiramato, se propone que sus efectos farmacológicos consisten en el incremento de la disponibilidad sináptica de GABA, inhibición de canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y disminución de actividad glutamatérgica a través de la inhibición de receptores AMPA y kainato (Stolerman y Price, 2015). Por otro lado, lamotrigina inhibe la excitabilidad neuronal mediante la inhibición de canales de sodio, calcio y potasio ( $\text{K}^+$ ), pero más que promover actividad GABAérgica, este medicamento parece reducir la actividad glutamatérgica (Burns et al., 2012).

Es posible que parte de la actividad GABAérgica promovida por los estabilizadores de ánimo tuviera un efecto acumulativo con respecto a la posible actividad GABAérgica promovida con la EMTr, sin embargo, únicamente la mitad de los pacientes tenía indicado este tipo de medicación ( $n=5$ ) y se inició y se finalizó la intervención con EMTr en condiciones de medicación constantes, de forma que la medición inicial y su posterior comparación con el post tuvieron el mismo nivel de influencia de este tipo de medicación, por lo que el probable efecto sobre la actividad GABAérgica de la EMTr pudo ser acumulativo al ya existente.

Los tratamientos farmacológicos que recibían los pacientes con TLP se complementaban con ACT (Terapia de aceptación y compromiso,  $n=3$ ) y TC (Terapia cognitiva,  $n=1$ ). Ambos tipos de terapia forman parte de los tratamientos con enfoque cognitivo-conductual recomendados por las guías de manejo del TLP (NICE, 2012; NHMRC, 2012; APA, 2001, 2005), de esta forma es posible asumir que la muestra analizada contaba con un tratamiento típico para el manejo de TLP.

Por lo anterior, se sugiere que una vez que los pacientes se encuentran en tratamiento, la EMTr aplicada sobre la CPFDL podría tener un efecto acumulativo a los tratamientos que



están siendo administrados facilitando algunos procesos de control cognitivo como los observados en la función inhibitoria y en la impulsividad en la muestra analizada.

Los efectos de la EMTr a largo plazo no han sido estudiados para el TLP, sin embargo, existen estudios en depresión que han aplicado protocolos de mantenimiento, mediante la administración semanal o mensual de tratamientos parciales de EMTr o administración de fármacos antidepresivos (O'Reardon et al, 2005; Janicack et al., 2010; Mantovani et al., 2012), seguidos de un tratamiento agudo como ocurrió en la presente investigación.

Se ha reportado que hasta 6 meses después de haber recibido tratamiento agudo, cerca del 50% de pacientes (n=99) continuaron con mejoría significativa cuando fueron intervenidos con sesiones posteriores de EMTr (de 2 a 5 sesiones al mes) y con tratamiento farmacológico (Janicak et al., 2010). Así como el 58% (n=50) de pacientes a los 3 meses mantuvieron la mejoría con mantenimiento farmacológico (Mantovani et al., 2012).

Resultados similares han mostrado que 5 de 10 casos mantuvieron mejoría significativa en períodos de entre 9 meses y 5 años con 2.1 sesiones a la semana durante esos períodos, cabe resaltar que 3 de esos 5 casos se mantuvieron sin ningún medicamento, mostrando además que la estimulación por períodos largos es segura en pacientes con depresión (O'Reardon et al., 2005).

Aunque esta investigación no contempló el seguimiento de los pacientes en un período posterior, es posible que una proporción similar a las antes mencionadas podría mantener el efecto por períodos de algunos meses con esquemas de mantenimiento con EMTr, tratamiento farmacológico y psicoterapéutico de modo que pudiera ser equivalente a lo encontrado en depresión, ya que es importante recordar que en TLP existen características de inestabilidad interpersonal y afectiva que podrían tener un papel determinante en este efecto, lo que hace necesario estudios longitudinales para determinar la duración del efecto y los posibles cambios aun cuando se retire la EMTr.

## **6.2 Efectos sobre calidad de vida y evaluación de la discapacidad**

Los hallazgos en calidad de vida y evaluación de la discapacidad permitieron conocer el impacto del tratamiento sobre variables relacionadas con el contexto en el que los pacientes se desarrollan. En la evaluación de la discapacidad se observó una disminución en los subdominios de cuidado personal y en la puntuación total. En el caso de calidad de vida se encontró un aumento significativo en los subdominios bienestar psicológico y de relaciones interpersonales.

En el caso de la evaluación de la discapacidad post tratamiento el subdominio de cuidado personal sugiere cambios positivos en relación a hábitos de higiene y alimentación. En el de puntuación total, sugiere la existencia de una mejor experiencia en relación con las condiciones de salud del paciente en su contexto diario, es decir, una disminución en su dificultad para enfrentar dificultades relacionadas con su estado de salud.

Los cambios sobre las puntuaciones de calidad de vida brindan información acerca de la satisfacción de los pacientes con esferas de funcionamiento como autoestima y capacidades cognitivas. Por otro lado, el subdominio de relaciones sociales arroja información sobre el apoyo social y en la satisfacción percibida con las relaciones sociales.

Cambios similares en calidad de vida fueron reportados por un estudio de Sánchez-Escandón et al. (2016) después de 10 sesiones de EMTr a 1 Hz en pacientes con epilepsia, en quienes además buscaron evaluar los patrones de sueño, lo que permite sumar evidencia sobre el impacto positivo de esta intervención.

Dichos resultados pueden ser el resultado de la disminución de la conducta impulsiva, ya que se ha encontrado que personas con altos niveles de impulsividad, específicamente en el nivel de impulsividad motora muestran un menor desempeño en evaluaciones de conductas de amabilidad y conflicto (het Rot et al., 2014), sugiriendo que un pobre monitoreo en las acciones y actos no premeditados en contextos sociales puede afectar las relaciones interpersonales.

El presente estudio arrojó un aumento significativo en el subdominio de relaciones sociales posterior a la EMTr en el grupo con TLP, una esfera de funcionamiento afectada de forma importante en este trastorno (APA, 2000), de manera que es posible sugerir que la disminución en la conducta impulsiva esté relacionado con el aumento en la satisfacción de

las relaciones sociales a través de un mejor monitoreo de la conducta y una mejor planeación de acciones futuras, que aunque no mostró mejoría significativa (subdominio de Falta de planeación de EIB), la disminución observada en el grupo con TLP podría influir en una mejoría de las relaciones sociales (Tabla 8).

A su vez, una disminución de la conducta impulsiva reportada en este trabajo podría influir en diversas situaciones que afectan al paciente como las conductas de autolesión y conductas suicida (Links et al., 2003) e incluso algunas que pueden llegar a afectar a otros como la ira inapropiada, la promiscuidad sexual o el consumo de sustancias (Norling y Kim, 2010; Links et al., 2003), lo que hace necesario el monitoreo de estas variables en intervenciones como la que propone este trabajo para complementar el potencial terapéutico de la EMTr en dichos contextos.

Los resultados anteriores de forma general, sugieren un efecto positivo de la EMTr frente a dos esferas de funcionamiento que toma en cuenta una combinación de factores individuales y variables contextuales relacionados al nivel de satisfacción y con el nivel de dificultad para interactuar con el entorno.

### **6.3 Perspectivas**

En este estudio se incluyó una muestra pequeña, compuesta por 10 pacientes con TLP y 10 controles sanos, además, los datos no cumplieron los criterios necesarios de distribución normal para aplicar pruebas estadísticas paramétricas en su análisis y se optó por utilizar pruebas no paramétricas lo que reduce su capacidad de generalización a una población más grande. Por esta razón, a partir de los presentes resultados un número mayor de pacientes en estudios posteriores podría mejorar la capacidad de generalización.

Utilizar la perspectiva dimensional provista por el DSM-V (APA, 2013) para agrupar a los pacientes de acuerdo con el predominio en el nivel de funcionamiento interpersonal o de acuerdo al predominio de rasgos de personalidad patológicos podría brindar más información relacionada al efecto de la EMTr sobre cierto predominio en las características que componen este trastorno.

Además, utilizar instrumentos que midan severidad de TLP como en los dos estudios previos donde se empleó EMTr en el manejo de TLP, podría haber brindado información acerca de los cambios en otros síntomas de TLP que no fueron contemplados aquí y que pudieran resultar importantes para ahondar en el potencial efecto terapéutico de la EMTr sobre el TLP.

Ampliar las tareas de evaluación de control inhibitorio, por ejemplo, emplear otras tareas que han mostrado resultados significativos en la comparación de pacientes con TLP y controles sanos similares a Señal de Alto por ejemplo CPT o Stroop y así ampliar la información sobre el efecto de la EMTr sobre otras funciones inhibitorias.

La utilización de EMTr *sham* (simulada) a través de una bobina placebo que permita reproducir las mismas condiciones de contacto del cráneo con la bobina y el sonido del pulso sin que genera una corriente, así como EMTr control (administrada en regiones que no son las de interés) podría asegurar condiciones experimentales más estrictas permitiendo inferir que los efectos observados se deben completamente al tratamiento y a la región estimulada.

#### **6.4 Conclusiones**

Los resultados de esta investigación muestran evidencia sobre un efecto benéfico de la EMTr a 1 Hz sobre la conducta impulsiva después de la administración de 15 sesiones en la CPFDL derecha en pacientes con TLP, evaluada como una reducción en las puntuaciones de la Escala de impulsividad de Barrat.

Además, posterior a la EMTr se presenta una mejoría en las capacidades de inhibición motora evaluada a través de una tarea de tipo Go/No-go (Señal de alto), presentada como una reducción en el tiempo de detención de la acción y la probabilidad de responder cuando debe inhibirse una respuesta motora, así como un aumento en el retraso a señal de alto que muestra un mejor desempeño en la tarea.

También fue posible observar efectos positivos de la EMTr sobre la calidad de vida y la evaluación de la discapacidad de pacientes con TLP en dominios como cuidado personal,

bienestar psicológico y relaciones sociales, permitiendo así ampliar la información de los efectos de la EMTr sobre variables que involucran el contexto de los pacientes.

Esta investigación, asimismo, provee información acerca del potencial empleo de herramientas de neuromodulación como EMTr, en el estudio de mecanismos de control cognitivo en pacientes con TLP.

## Referencias

Acquadro, C., Conway, K., Hareendran, A., Aaronson, N. (2008). Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. *Value in Health*, 3, 509-521.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> ed., text rev.)*. Washington DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2001). *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. Washington DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2005). Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. Washington DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Association.

Anderson, M., Weaver, C. (2009). Inhibitory Control over Action and Memory. En Squire, L. (ed), *Encyclopedia of Neuroscience*, vol. 5, pp. 153-163.

Andreou, C., Kleinert, J., Steinmann, S., Fuger, U., Leicht, G., Mulert, C. (2015). Oscillatory responses to reward processing in borderline personality disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16 (8), 575-586.

Arbabi, M., Hafizi, S., Ansari, S., Oghabian, M., Hasani, N. (2013). High frequency TMS for the management of borderline personality disorder: a case report. *Asian Journal of Psychiatry*, 6, 614-617.

Aron, A., Robbins, T., Poldrack, R. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8 (4), 170-177.

- Aron, A., Poldrack, R. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26 (9), 2424-2433.
- Aron, A., Behrens, T., Smith, S., Frank, M., Poldrack, R. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *The Journal of Neuroscience*, 27 (14), 3743-3752.
- Aron, A. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The neuroscientist*, 13 (3), 214-228.
- Aron, A., Robbins, T., Poldrack, R. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185.
- Avery, D., Holtzheimer, P., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D.,...,Roy-Byrne, P. (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological Psychiatry*, 59, 187-194.
- Bamford, S., Broyd, S., Benikos, N., Ward, R., Wiersma, J., Sonuga-Barke, E. (2015). The late positive potential: A neural marker of the regulation of emotion-based approach-avoidance actions? *Biological Psychology*, 105, 115-123.
- Barker, A., Jalinous, R., Freeston, I. (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 325,1106–1107.
- Barker, A. (1999). The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 51, 3–21.
- Barnow, S., Völker, K., Möller, B., Freyberg, H., Spitzer, C., Grabe, H.,..., Daskalakis, Z. (2009). Neurophysiological correlates of borderline personality disorder: a transcranial magnetic stimulation study. *Biological Psychiatry*, 65, 313-318.
- Bazanis, E., Rodgers, R., Dowson, J., Taylor, P, Meux, C., Staley, C... Sahakian, B. (2002). Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 32, 1395-1405.

- Bechara, A., Damasio, A., Damasio, H., Anderson, S. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Benjet, C., Borjes, G., Medina-Mora, M. (2008). DSM-IV personality disorders in Mexico: results from a general population survey. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30(3), 227-234.
- Biskin, R., Paris, J., Renaud, J., Raz, A., Zelkowitz, P. (2011). Outcomes in Women Diagnosed With Borderline Personality Disorder in Adolescence. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 20(3), 168-174.
- Black, D., Forbush, K., Langer, A., Shaw, M., Graeber, A.,..., Blum, N. (2009). The neuropsychology of borderline personality disorder: a preliminary study on the predictive variance of neuropsychological tests vs personality trait dimensions. *Personality and Mental Health*, 3, 128-141.
- Bradfield, N., Reutens, D., Chen, J., Wood, A. (2012). Stereotaxic localisation of the dorsolateral prefrontal cortex for transcranial magnetic stimulation is superior to the standard reference position. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 46 (3), 232-239.
- Bretlau, L., Lunde, M., Lindberg, L., Undén, M., Dissing, S., Bech, P. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with Escitalopram in patients with treatment-resistant major depression. A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 41, 41-47.
- Brunner, R., Henze, R., Parzer, P., Kramer, P., Feigl, N., Lutz, K.,..., Stieltjes, B. (2010). Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *NeuroImage*, 49, 114-120.
- Burns, W., Walker, L., Rey, J. (2012). The practice of clinical psychopharmacology. En Muse, M., Moore, B. (eds.) *Handbook of clinical psychopharmacology for psychologist*, pp: 353-430. Massachusetts: John Wiley & Sons.



- Cai, W., George, J., Verbruggen, F., Chambers, D., Aron, A. (2012). The role of the right presupplementary motor area in stopping action: two studies with event-related transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 108, 380-389.
- Cailhol, L., Roussignol, B., Klein, R., Bousquet, B., Simonetta-Moreau, M.,..., Schmitt, L. (2014). Borderline personality disorder and rTMS: A pilot trial. *Psychiatry Research*, 216, 155-157.
- Camprodon, J., Halko, M. (2014). Combination of transcranial magnetic stimulation (TMS) with functional magnetic resonance imaging. En Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation*, pp: 179-196. New York: Springer.
- Chambers, C., Bellgrove, M., Gould, I., English, T., Garavan, H., McNaught, E., ..., Mattingley, J. (2007). Dissociable mechanisms of cognitive control in prefrontal and premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 98, 3638-3647.
- Chen, J., Liu, Z., Zhu, D., Li, Q., Zhang, H., Wei, Y., ..., Xie, P. (2014). Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Research*, 219, 51-57.
- Choi-Kain, L., Rodriguez-Villa, A. (2015). Borderline personality disorder, atypical depression, and cyclothymia: diagnostic distinctions crossing mood and personality disorders borders. En Choi-Kain, L., Gunderson, J. (eds.). *Borderline personality and Mood Disorders Comorbidity and Controversy*. Pp: 39-64. New York: Springer.
- Ciraulo, D., Shader, R., Greenblat, D. (2011). Clinical pharmacology and therapeutics of antidepressants. En Ciraulo, D., Shader, R. (eds.). *Pharmacotherapy of Depression*. 2<sup>a</sup> Ed. Pp: 33-124. New York: Spinger.
- Coccaro, E., Lee, R., Vezina, P. (2013). Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. *Journal of Psychiatric Research*, 47 (9), 1247-1253.

- Coe, (2003). Magnitud del Efecto: Una guía para investigadores y usuarios. *Revista de Psicología de la PUCP*, 21 (1), 145-177.
- Cohen, J. (2015). Cognitive Control (Executive Function): Role of Prefrontal Cortex. En Wright, J. (ed.). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (2<sup>nd</sup> Edition)*, 33-37. Oxford: Elsevier.
- Coid, J., Yang, M., Bebbington, P., Moran, P., Brugha, T., Jenkins, R.,...Ullrich, S. (2009). Borderline personality disorder: health service use and social functioning among a national household population. *Psychological Medicine*, 39, 1721-1731.
- Conners, C. (2000). *Conners' CPT-II: Continuous performance test-II*. Toronto, ON: Multi-health system (MHS).
- Dell'Osso, B., Berlin, H., Serati, M., Altamura, A. (2010). Neuropsychobiological aspects, comorbidity patterns and dimensional models in borderline personality disorder. *Neuropsychobiology*, 2010, 169-179.
- Depping, M., Wolf, N., Vasic, N., Sambataro, F., Thomann, P., Wolf, R. (2016). Common and distinct structural network abnormalities in major depressive disorder and borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 65, 127-133.
- Dinn, W., Harris, C., Aycicegi, A., Greene, P., Kirkley, S., Reilly, C. (2004). Neurocognitive function in borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 329-341.
- Douglas, J. (2016). Magnetic field. En *Salem Press Encyclopedia of Science*, January, 2016. 2p.
- Eijk, J., Sebastian, A., Krause-Utz, A., Cackowski, S., Demiracka, T., Biedermann, S.,..., Tüscher, O. (2015). Women with borderline personality disorder do not show altered BOLD responses during response inhibition. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234, 378-389.

- Farzan, F. (2014). Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Protocols and Outcome Measures. En Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation*, pp: 69-115. New York: Springer.
- Fecteau, S., Eldaief, M. (2014). Offline and Online “Virtual Lesion” Protocols. En Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation*, pp: 69-115. New York: Springer.
- Feist, J., Feist, G., Tomi-Ann, R. (2014). *Teorías de la personalidad*. Pp: 2-10. México: Mc Graw-Hill Interamericana.
- Fertuck, E., Lenzenweger, M., Clarkin, J. (2002). The association between attentional and executive controls in the expression of borderline personality disorder features: a preliminary study. *Psychopathology*, 38, 75-81.
- Fertuck, E., Lenzenweger, M., Clarkin, J., Hoermann S., Stanley, B. (2006). Executive neurocognition, memory systems, and borderline personality disorder. *Clinical Psychology Review*, 26, 346-375.
- Fidalgo, T., Morales-Quezada, L., Muzy, G., Chiavetta, N., Mendonça, N., Santana, M., Gonçalves, O., Brunoni, A., Fregni, F. (2014). Biological markers in non-invasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, 30 (1), 47-61.
- Fitzgerald, P., Benítez, J., Oxley, T., Daskalakis, J., De Castella, R., Kulkarni, J. (2005). A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *NeuroReport*, 16 (13), 1525-1528.
- Fitzgerald, P., Maller, J., Hoy, K., Thomson, R. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulation*, 2, 234-237.
- Fitzgerald, P., Daskalakis, Z. (2012). A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimulation*, 5, 287-296.

- Fitzgerald, P., Daskalakis, Z. (2013). *Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders a practical guide*. Berlin: Springer.
- García-Anaya, M., González-Olvera, J., Ricardo-Garcell, J., Armas-Castañeda, G., Miranda-Terrés, E., Reyes-Zamorano, E., Otero, G. (2011). Clinical and electrophysiological effect of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Salud Mental*, 34, 291-299.
- García-Peña, C., Wagner, F., Sánchez-García, S., Juárez-Cedillo, T., Espinel-Bermúdez, C.,..., Gallo, J. (2008). Depressive symptoms among older adults in Mexico City. *Journal of General Internal Medicine*, 23 (12), 1973-1980.
- García-Toro, M., Gili, M., Roca, M. (2014). Estimulación magnética transcraneal en psiquiatría. En Túnez, I., Pascual-Leone, A.(eds.). *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias*. Pp: 79-86. Barcelona: Elsevier España.
- George, M., Lisanby, S., Avery, D., McDonald, W., Durkalski, V., Pavlicova, P.,..., Sackeim, H. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67 (5), 507-517.
- George, M., Bohning, D., Loberbaum, J., Nahas, Z., Anderson, B., Borckardt, J.,..., Rastogi, K. (2007). Overview of transcranial magnetic stimulation. History, mechanisms, physics, and safety. En George, M., Belmaker, R. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Pp: 1-38. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Ginovart, N., Kapur, S. (2012). Role of dopamine D2 receptors for antipsychotic activity. En Gross, G., Geyer, M. (eds.). *Current Antipsychotics*. Pp: 27-52. New York: Springer.
- González, S., Díaz-Marsá, M., Fuentenebro, F., López-Ibor, J., Carrasco, J. (2006). Revisión histórica del concepto de trastorno limítrofe de personalidad (borderline). *Actas Españolas de Psiquiatría*. 34 (5), 336-343.

- González-Olvera, J., Ricardo-Garcell, J., García-Anaya, M., Miranda-Terrés, E., Reyes-Zamorano, E., Armas-Castañeda, G. (2013). Análisis de fuentes del EEG en pacientes tratados con estimulación magnética transcraneal a 5 Hz como tratamiento antidepresivo. *Salud Mental*, 36, 235-240.
- Goodman, M., Hazlett, E., Avedon, J., Siever, D., Chu, K., New, A. (2011). Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 803-807.
- Gunderson, J. (2011). Borderline Personality Disorder. *New England Journal of Medicine*. 364: 21. 2037-2042.
- Gvirts, H., Harari, H., Braw, Y., Shefet, D., Shamay-Tsoory, S., Levkovitz, Y. (2012). Executive functioning among patients with borderline personality disorder (BPD) and their relatives. *Journal of Affective Disorders*, 143, 261-264.
- Haaland, V., Landro, N. (2007). Decision making as measured with the Iowa gambling task in patients with borderline personality disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 699-703.
- Hagenhoff, M., Franzen, N., Koppe, G., Baer, N., Scheibel, N., Sammer, G., Gallhofer, B., Lis, S. (2013). Executive functions in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 210, 224-231.
- Herbsman, T., Avery, D., Ramsey, D., Holtzheimer, P., Wadlujik, C., Hardway, F., ..., Nahas, Z. (2009). More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biological Psychiatry*, 66, 509-515.
- Hernández, J., Colmenar, A. (2012). *Fundamentos y problemas de electrostática, corriente continua, electromagnetismo y corriente alterna*. Pp: 377-458. Madrid: RA-MA.
- Het Rot, M., Moskowitz, D., Young, S. (2015). Impulsive behaviour in interpersonal encounters: associations with quarrelsomeness and agreeableness. *British Journal of Psychology*, (106), 151-161.

- Hoerst, M., Weber-Fahr, W., Tunc-Skarka, N., Ruf, M., Bohus, M., Schmahl, C., ..., Ende, G. (2010). Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Archives of General Psychiatry*, 61 (9), 946-954.
- Isquith, P., Roth, R., Gioia, G. (2014). Assessment of executive functioning using task of executive control. En Goldstein, S., Naglieri, J. (eds.), *Handbook of Executive Functioning*, pp: 333-357. New York: Springer Science, Business Media.
- Ingenhoven, T. (2015). Pharmacotherapy for borderline patients: business as usual or by default? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76:4, e522–e523.
- Jacob, G., Gutz, L., Bader, K., Lieb, K., Tüscher, O., Stahl, C. (2010). Impulsivity in borderline personality disorder: impairment in self-report measures, but not behavioral inhibition. *Psychopathology*, 43, 180-188.
- Jacob, G., Zvonik, K., Kamphausen, S., Sebastian, A., Maier, S., Philipsen, A., ..., Tüscher, O. (2013). Emotional modulation of motor response inhibition in women with borderline personality disorder: an fMRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 38 (3), 164-172.
- Janicak, P., Nahas, Z., Lisanby, S., Solvanson, B., Sampson, S., McDonald, W., ..., Schatzberg, A. (2010). Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulation*, 3, 187-189.
- Jeurissen, D., Sack, A., Roebroek, A., Russ, B., Pascual-Leone, A. (2014). TMS affects moral judgment, showing the role of DLPFC and TPJ in cognitive and emotional processing. *Frontiers in Neuroscience*, 8 (18), 1-9.
- Jin, Y., Potkin, S., Kemp, A., Huerta, S., Alva, G., Thai, T., Carreon, D., Bunney, W. (2005). Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (aTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32 (3), 556-561.

- Johnstone, J., Lunt, J. (2011). Use of quantitative EEG to predict therapeutic outcome in neuropsychiatric disorders. En Coben, R., Evans, J. (eds.). *Neurofeedback and neuromodulation techniques and applications*, pp: 3-23. Oxford: Academic Press.
- Juengling, F., Schmahl, C., HeBlinger, B., Ebert, D., Bremmer, J., Gostomzyk, J., ..., Lieb, K. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 109-115.
- Kim, S., Han, H., Ahn, H., Kim, S., Kim, S. (2012). Effects of five daily high-frequency rTMS on Stroop task performance in aging individuals. *Neuroscience Research*, 74, 256-260.
- Kito, S., Pascual-Marqui, R., Hasewaga, T. (2014). High-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation modulates resting EEG functional connectivity for gamma band between the left dorsolateral prefrontal cortex and precuneus in depression. *Brain Stimulation*, 7, 141-150.
- Klimesch, W., Sauseng, P., Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research Review*, 53, 63-88.
- Klomjai, W., Katz, R., Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58, 208-2013.
- Kozel, E., Nahas, Z., DeBrux, C., Molloy, M., Loberbaum, J., Bohning, D.,..., George, M. (2000). How coil–cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 376–384.
- Krause-Utz, A., Winter, D., Niedtfeld, I., Schmahl, C. (2014). The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Current Psychiatry Reports*, 16 (3), 438.
- Kropotov, J. (2016). *Functional neuromarkers for Psychiatry*. Pp: 281-283. Saint Petersburg: Academic Press.

- Kurth, F., Luders, E., Gaser, C. (2015). Voxel-based Morphometry. En Toga, A (ed.). *Brain mapping an encyclopedic reference. Vol. 1.* pp: 345-349. Oxford: Elsevier.
- Lang, S., Stopsack, M., Kotchoubey, B., Frick, C., Jörgen, H., Spitzer, C., Barnow, S. (2011). Cortical inhibition in alexithymic patients with borderline personality disorder. *Biological Psychology*, 88, 227-232.
- Lampe, K., Konrad, K., Kroener, S., Fast, K., Kunert, H., Herpertz, S. (2007). Neuropsychological and behavioural disinhibition in adult ADHD compared to borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 37, 1717-1729.
- Lefaucheur, J., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S., Baeken, C., Benninger, D.,..., Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125, 2150-2206.
- LeGris, J., Links, P., Reekum, R., Tannock, R., Toplak, M. (2012). Executive function and suicidal risk in women with borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 196, 101-108.
- Lezak, M. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17, 281-297.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York : Oxford University Press.
- Lezenweger, M. (2008). Epidemiology of Personality Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 31, 395-403.
- Li, C., Yan, P., Sinha, R., Lee, T. (2008). Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 41, 1352-1363.
- Links, P., Gould, B., Ratnayake, R. (2003). Assessing suicidal youth with antisocial, borderline, or narcissistic personality disorder. The *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 301-310.



- Logan, G., Cowan, W. (1984). On the ability to inhibit thought and action: a theory of an act of control. *Psychological Review*, 91 (3), 295-327.
- López, E., Juárez, F. (2004). *Apuntes de Métodos y Técnicas de Investigación en Psicología Social*. México, D. F.: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
- Mangassarian, S., Sumner, L., Callaghan, E. (2015). Sexual impulsivity in women diagnosed with borderline personality disorder: A review of the literature. *Sexual Addiction & Compulsivity*. 22 (3), 195-206.
- Mantovani, A., Pavlicova, M., Avery, D., Nahas, Z., McDonald, W., Wajdik, C., ..., Lisanby, S. (2012). Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 29, 883-890.
- Marissen, M., Meuleman, L., Franken, I. (2010). Altered emotional information processing in borderline personality disorder: An electrophysiological study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 181, 226-232.
- Maurex, L., Zaboli, G., Wiens, S., Asberg, M., Leopardi, R., Ohman, A. (2009) Emotionally controlled decision-making and a gene variant related to serotonin synthesis in women with borderline personality disorder. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50, 5-10.
- Mayers, M. (2016). Mood stabilizer medications. *Salem Press Encyclopedia of Health*. January (2016). Recuperado de: <http://eds.b.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/detail/detail?sid=63ceab02-8b05-441d-a28c-b579854a93f0%40sessionmgr104&vid=15&hid=103&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=93872109&db=ers>
- McClure, G., Hawess, D., Dadds, M. (2016). Borderline personality disorder and neuropsychological measures of executive function: a systematic review. *Personality and Mental Health*, 10, 43-57.

- McConnell, K., Nahas, Z., Shastri, A., Loberbaum, J., Kozel, A., Bohning, D., George, M. (2001). The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biological Psychiatry*, 49, 454-459.
- McLeod, C. (2007). The Concept of Inhibition in Cognition. En Gorfain, D., MacLeod, C. (eds.), *Inhibition in cognition*, pp:3-23. Washington: American Psychological Association.
- Meaney, R., Hasking, P., Reupert, A. (2016). Prevalence of borderline personality disorder in university samples: systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Plos One*, 11 (5), 1-15.
- Meares, R., Melkonian, D., Gordon, E., Williams, L. (2005). Distinct pattern of P3a event-related potential in borderline personality disorder. *NeuroReport*, 16 (3), 289-293.
- Meares, R., Schore, A., Melkonian, D. (2011). Is borderline personality a particularly right hemispheric disorder? A study of P3a using single trial analysis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 131-139.
- Micoulaud-Franchi, J., Richieri, R., Cermolacce, M., Loundou, A., Lancon, C., Vion-Dury, J. (2012). Parieto-temporal alpha EEG band power at baseline as a predictor of antidepressant treatment response with repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 137, 156-160.
- Millon, T. (2012). On the history and future study of personality and its disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 1-19.
- Morandotti, N., Dima, D., Jogia, J., Frangou, S., Sala, M., De Vidovich, G.,..., Brambilla, P. (2013). Childhood abuse is associated with structural impairment in the ventrolateral prefrontal cortex and aggressiveness inpatients with borderline personality disorder. *Psychiatry Research:Neuroimaging*, 213, 18-23.

- Mortensen, J, Rasmussen, I., Haberg, A. (2010). Trait impulsivity in female patients with borderline personality disorder and matched controls. *Acta Neuropsychiatrica*, 22, 139-149.
- Mylius, V., Ayache, S., Ahdab, R., Farhat, W., Zouari, H., Belke, M.,..., Lefaucheur, J. (2013). Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *NeuroImage*, 78, 224-232.
- Nahas, Z., Kozel, A., Molnar, C., Ramsey, D., Holt, R., Ricci, R.,..., George, M. (2007). Methods of administering transcranial magnetic stimulation. En George, M., Belmaker, R. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Pp: 39-57. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Najib, U., Cooney, J. (2014). Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety considerations and recommendations. En Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation*, pp: 15-30. New York: Springer.
- National Health and Medical Research Council. (2012) *Clinical practice guideline for the management of borderline personality disorder*. Melbourne: National Health and Medical Research Council.
- NICE, (2009). *Borderline personality disorder: treatment and management*. Londres: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
- Nigg, J. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126 (2), 220-246.
- Nigg, J., Silk, K., Stavro, G., Miller, T. (2005). Disinhibition and borderline personality disorder. *Development and Psychopathology*, 17, 1129-1149.
- Norling, D., Kim, S. (2010). Borderline personality disorder. En Jay, T., y Hersen, M. (eds.) *Handbook of clinical psychology competencies*. (pp: 877-899). New York: Springer.

- O'Neil, A., D'Souza, A., Carballedo, A., Joseph, S., Kerskens, C., Frodl, T. (2013). Magnetic resonance imaging in patients with borderline personality disorder: A study of volumetric abnormalities. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213, 1-10.
- O'Reardon, J., Blummer, K., Peshek, A., Romero, R., Cristancho, P. (2005). Long term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1524-1528.
- O'Reardon, J., Solvason, B., Janicak, P., Sampson, S., Isenberg, K., Nahas, Z.,..., Sackeim, H. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62, 1208-1216.
- Orozco-Cabal, L., Rodríguez, M., Herin, D., Gempeler, J., Uribe, M. (2010). Validity and reliability of the abbreviated Barratt impulsiveness scale in spanish (BIS-15S). *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 39 (1), 93-109.
- Paton, J. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51 (6), 768-774.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., Catalá, M. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The lancet*, 347, 233-237.
- Perez-Rodriguez, M., Weinstein, S., New, A., Bevilacqua, L., Yuan, Q., Zhou, Z., ..., Siever, L. (2010). Tryptophan-hydroxylase 2 haplotype association with borderline personality disorder and aggression in a sample of patients with personality disorders and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 1045-1081.
- Picton, T. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456-479.
- Polich, J. (2012). Neuropsychology of P300. En Kappenman, E., Luck, S. (eds.). *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. pp:1-60. Oxford: Oxford University Press.

- Rae, C., Hughes, L., Anderson, M., Rowe, J. (2015). The prefrontal cortex achieves inhibitory control by facilitating subcortical motor pathway connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 35 (2), 794-787.
- Rentrop, M., Backenstrass, M., Jaentsch, B., Kaiser, S., Roth, A., Unger, J.,..., Renneberg, B. (2008). Response inhibition in borderline personality disorder: performance in a go/nogo task. *Psychopathology*, 41, 50-57.
- Ridding, M., Rothwell, J. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews. Neuroscience*, 8, 559-567.
- Roberts, B., Mroczek, D. (2008). Personality trait change in adulthood. *Current Directions in Psychological Science*. 17(1), 31–35.
- Rossi, R., Lanfredi, M., Boccardi, M., Rasser, P., Thompson, P., Cavedo, E.,..., Frisoni, G. (2015). Abnormalities in cortical gray matter density in borderline personality disorder. *European Psychiatry*, 30, 221-227.
- Rossini, P., Barker, A., Berardelli, A., Caramia, M., Caruso, Cracco, R., ..., Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 79-92.
- Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (2014). The transcranial magnetic stimulation (TMS) device and foundational techniques. En Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation*, pp:10-13. New York: Springer Science, Business Media.
- Rubia, K., Smith, A., Brammer, M., Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage*, 20, 351-358.
- Ruchsow, M., Groen, G., Kiefer, M., Buchheim, A., Walter, H., Martius, P., Reiter, M., Hermle, L., Spitzer, M., Ebert, D., Falkenstein, M. (2008). Response inhibition in

- borderline personality disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *Journal of Neural Transmission*, 115, 127-133.
- Ruocco, A. (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: A meta-analysis and review. *Psychiatry Research*, 137, 191-202.
- Ruocco, A., Carcone, D. (2016). A neurobiological model of borderline personality disorder: systematic and integrative review. *Harvard Review of Psychiatry*, 24 (5), 311-329.
- Rusjan, P., Barr, M., Farzan, F., Arenovich, T., Maller, J., Fitzgerald, P., Daskalakis, J. (2010). Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Human Brain Mapping*, 31, 1643-1652.
- Sadish, W. (2002). *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference*. Pp: 246-277. Boston : Houghton Mifflin.
- Sala, M., Caverzasi, E., Lazzaretti, M., Morandotti, N., De Vidovich, G., Marraffini, E.,..., Brambilla, P. (2011). Dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus sustain impulsivity and aggressiveness in borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders*, 131, 417-421.
- Schulz, S., Camchong, J., Romine, A., Schlesinger, A., Kuskowski, M., Pardo, ..., Lim, K. (2013). An exploratory study of the relationship of symptom domains and diagnostic severity to PET scan imaging in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214, 161-168.
- Sebastian, A., Jacob, G., Lieb, K., Tüscher, O. (2013). Impulsivity in borderline personality disorder: a matter of disturbed impulse control or a facet of emotional dysregulation? *Current Psychiatry Reports*, 15, 339.
- Seres, I., Unoka, Z., Bódi, N., Áspán, N., Kéri, S. (2009). The neuropsychology of borderline personality disorder: relationship with clinical dimensions and comparison with other personality disorders. *Journal of Personality Disorders*, 23 (6), 555-562.

- Shafi, M., Westover, B., Oberman, L., Cash, S., Pascual-Leone, A. (2014). Modulation of EEG functional connectivity networks in subjects undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 27, 172-191.
- Silbersweig, D., Clarkin, J., Goldstein, M., Kernberg, O., Tuescher, O., Levy, K., ..., Stern, E. (2007). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164:12, 1832-1841.
- Singleton, P. (2012) H. En Singleton, P. (ed.), *Dictionary of DNA and Genome Technology*. pp: 197-2011. Chichester: Jhon Wiley & Sons.
- Skevington, S., Lofty, M., O'Connell. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL group. *Quality of Life Research*, 13, 299-310.
- Skodol, A., Gunderson, J., Pfohl, B., Widiger, T., Livesley, W., Siever, L. (2002). The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biological Psychiatry*, 51, 936-950.
- Somer, M., Aránzazu, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 117, 838-844.
- Soloff, P., Cidis, C., Becker, C., Greer, P., Constantine, D. (2005). Gender differences in a fenfluramine-activated FDG PET study of borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 138, 183-195.
- Stanford, M., Mathias, C., Dougherty, D., Lake, S., Anderson, N., Patton, J. (2009). Fifty years of the Barratt impulsiveness scale: an update and review. *Personality and Individual Differences*, 47, 385-395.

- Stevens, A.m Burkhardt, M., Hautzinger, M., Schwarz, J., Unckel, C. (2004). Borderline personality disorder: impaired visual perception and working memory. *Psychiatry Research*, 125, 257-267.
- Stoffers, J., Völlm, B., Rücker, G., Timmer, A.,Huband, N., Lieb, K. (2010). Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 6, 1-276.
- Stoffers, J., Völlm, B., Rücker, G., Timmer, A.,Huband, N., Lieb, K. (2012). Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 8, 1-255.
- Stoffers, J., Lieb, K. (2015). Pharmacotherapy for borderline personality disorder -current evidence and recent trends. *Current Psychiatry Reports*, 17:524, 1-11.
- Stokes, M., Chambers, C., Gould, I., English, T., McNaught, E., McDonald, O., Mattingley, J. (2007). Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 118, 1617–1625.
- Stolerman, I., Price, L. (2015). *Encyclopedia of psychopharmacology*. 2a Ed. Pp: 1722-1723. Londres: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Stregg, C., Wylezinska, M., Matthews, P., Johansen-Berg, H., Jezzard, P., Rothwell, J., Bestmann, S. (2009). Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neurophysiology*, 101, 2872-2877.
- Stroop, R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18 (6), 643-662.
- Torgersen, S., Kringlen, E., Cramer, V. (2001). The prevalence of personality disorders in a community sample. *Archives of General Psychiatry*, 58, 590-596.
- Togersen, S., Myers, J., Reichborn-Kjennerud, T., Røysamb, E., Kubarych, T., Kendler, K. (2012). The heritability of Cluster B personality disorders assessed both by personal interview and questionnaire. *Journal of Personality Disorders*, 26 (6), 848-866.



- Trull, T., Distel, M., Carpenter, R. (2011). DSM-5 Borderline personality disorder: at the border between a dimensional and a categorical view. *Current Psychiatry Reports*, 13, 43-49.
- Trull, T., Jahng, S., Tomko, R., Wood, P., Sher, K. (2010). Revised NESARC personality disorder diagnoses: gender, prevalence, and comorbidity with substance dependence disorder. *Journal of Personality Disorders*, 24 (4), 412-426.
- Ten Have, M., Verheul, R., Kaasenbrood, A., Dorsselaer, S., Tuithof, M., Kleinjan, M., De Graaf, R. (2016). Prevalence rates of borderline personality disorder symptoms: a study based on the Netherlands Mental Health Survey and incidence study-2. *Biomed Central Psychiatry*, 16: 249, 1-10.
- Vahabzadeh-Hag, A. (2014). Paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) protocols. En Rotenberg, A., Horvath, J., Pascual-Leone, A. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation*, pp: 69-115. New York: Springer.
- Van Dijk, F., Schellekens, A., Van der Broek, P., Kan, C., Verkes, R., Buitelaar, J. (2014). Do cognitive measures of response inhibition differentiate between attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder? *Psychiatry Research*, 215, 733-739.
- Van Zutphen, L., Siep, N., Jacob, G., Goebel, R., Arnutz, A. (2015). Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: A critical review of fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 64-76.
- Vasconcelos, A., Malloy-Diniz, L., Correa, H. (2012). Systematic review of psychometric properties of Barratt impulsiveness scale version 11 (BIS-11). *Clinical Neuropsychiatry*, 9 (2), 61-74.
- Vega, D., Soto, A., Amengual, J., Ribas, J., Torrubia, R., Rodríguez-Fornells, A., Marco-Pallarés, J. (2013). Negative reward expectations in Borderline Personality Disorderpatients: Neurophysiological evidence. *Biological Psychology*, 94, 388-396.

- Vernaba, A., Stokes, M., Chambers, C. (2011). Reliability of the 'observation of movement' method for determining motor threshold using transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 201, 327-332.
- Verbruggen, F., Logan, G., Stevens, M. (2008). Stop-it: Windows executable software for the stop-signal paradigm. *Behavior Research Methods*, 40 (2), 479-483.
- Watanabe, T., Hanajima, R., Shirota, Y., Tsutsumi, Y., Shimizu, T., Hayashi, T., ..., Konishi, S. (2015). Effects of rTMS of pre-supplementary motor area on fronto basal ganglia network activity during stop-signal task. *The Journal of Neuroscience*, 35 (12), 4813-4823.
- Westin, G., Bassi, B., Lisanby, S., Luber, B. (2014). Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clinical Neurophysiology*, 125, 142-147.
- Whitheside, S., Lynam, D. (2001). The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30, 669-689.
- Williams, G., McMMain, S., Links, P., Ruocco, A. (2015). Executive functions and social cognition in highly lethal self-injuring patients with borderline personality disorder. *Personality Disorders: Theory, Research and Treatment*, 6 (2), 107-116.
- Williams, L., Sidis, A., Gordon, E., Meares, R. (2006). "Missing links" in borderline personality disorder: loss of neural synchrony relates to lack of emotion regulation and impulse control. *Journal Psychiatry & Neuroscience*, 31 (3), 181-188.
- World Health Organization (1997). The world health organization quality of life instruments. En WHO (1997). *WHOQOL. Measuring quality of life*. Pp: 1-13. Suiza: WHO.
- World Health Organization (2010). Introduction. En Üstün, T., Kostanjsek, N., Chatterji, S., Rehm, J. (eds.). *Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)*. Pp:3-10. Suiza: WHO Press.

- Zald, D. (2015). Impulsivity. En Toga, A. (ed.). *Brain mapping an encyclopedic reference*. Vol. 3, pp: 387-389. Oxford: Elsevier.
- Zaman, R. (2014). Role of transcranial magnetic stimulation (TMS & rTMS) in investigation and possible treatment of impulsivity in neuropsychiatric disorders with ADHD and BPD as examples. *Psychiatria Danubina*, 26 (1), 347-350.
- Zarini, M., Gunderson, J., Frenkenburg, F., Chauncey, D. (1990). Discriminating borderline personality disorder from other Axis II disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 147 (2), 161-167.