



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA

Efecto de la estimulación magnética transcraneal repetida
sobre la conducta agresiva impulsiva en sujetos con
trastorno límite de la personalidad ante un paradigma de
exclusión social

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

Andrés Rodríguez Delgado

Director de Tesis:

Dr. Jorge Julio González Olvera
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramon de la Fuente.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Febrero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	6
II.	MARCO TEÓRICO	6
2.1.	Conducta agresiva	6
2.1.1.	Definición y clasificación	6
2.1.2.	Factores genéticos y medioambientales asociados	7
2.1.3.	Bases neuroanatómicas	8
2.1.3.1.	<i>Modelos animales</i>	8
2.1.3.2.	<i>Evidencia en humanos</i>	9
2.1.4.	Psicopatología asociada	11
2.2.	Trastorno límite de la personalidad	12
2.2.1.	Aspectos generales	12
2.2.2.	Estudios neuropsicológicos	15
2.2.3.	Bases neuroanatómicas	16
2.2.4.	Sensibilidad al rechazo	17
2.2.5.	Conducta agresiva impulsiva en el trastorno límite de la personalidad	19
2.2.6.	Tratamiento del trastorno límite de la personalidad	21
2.2.6.1.	<i>Tratamiento de la conducta agresiva impulsiva en el trastorno límite de la personalidad</i>	22
2.3.	Estimulación magnética transcraneal	24
2.3.1.	Aspectos generales	24
2.3.2.	Estimulación magnética transcraneal en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad	26
III.	JUSTIFICACIÓN	27
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
VI.	HIPÓTESIS	28
VII.	OBJETIVO GENERAL	29
7.1.	Objetivos específicos	29
VIII.	MATERIAL Y MÉTODO	30
8.1.	Tipo de estudio	30
8.2.	Universo y tamaño de la muestra	30
8.3.	Criterios de inclusión	30

8.4.	Criterios de exclusión	30
8.5.	Criterios de eliminación	31
8.6.	Instrumentos de medición	31
8.7.	Variables	36
8.8.	Procedimiento general	38
8.9.	Consideraciones éticas	39
8.10.	Análisis estadístico	39
IX.	RESULTADOS	41
9.1.	Variables demográficas y clínicas basales	41
9.2.	Conducta agresiva impulsiva	42
9.3.	Percepción de rechazo	43
9.4.	Gravedad de los síntomas del trastorno límite de la personalidad	43
9.5.	Impulsividad	45
9.6.	Planeación	46
X.	DISCUSIÓN	48
XI.	LIMITACIONES	53
XII.	CONCLUSIONES	53
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

I. INTRODUCCIÓN

A través de la historia, la agresividad ha formado parte de la conducta adaptativa del ser humano, con especial importancia en la protección y supervivencia de pequeños grupos viviendo en contextos adversos. En paralelo con el desarrollo sociocultural, la presencia de altos niveles de agresividad ha llegado a ser menos adaptativo y en la actualidad, la agresividad es considerada como un conducta compleja con efectos perjudiciales para quien la presenta y costos sustanciales para la sociedad (45, 24).

El término de agresión o conducta agresiva hace referencia a un fenómeno complejo que se presenta a través de un amplio espectro de comportamientos y con frecuencia, se presenta en estrecha asociación con altos niveles de agresividad, es decir, con la propensión a conducirse de manera hostil y/o destructiva (24, 44, 71). Aunque se ha considerado que formas leves de agresividad y conducta agresiva pueden otorgar cierta ventaja competitiva, la presencia de estas puede causar problemas. La agresividad y conducta agresiva que se presentan con alta intensidad o persistencia, así como en situaciones fuera de contexto pueden ser consideradas patológicas (44).

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Conducta agresiva

2.1.1. Definición y clasificación

La conducta agresiva (CA) se define como cualquier tipo de comportamiento realizado con la intención de provocar un estímulo nocivo o actuar destructivamente hacia otro organismo u objeto (71). La CA como fenómeno puede ser valorado a través de diferentes perspectivas. Si se considera el objetivo al cual se dirige puede ser definida como auto o heterodirigida. Si se considera el modo en el que se presenta, la CA puede ser categorizada como

física o verbal, directa o indirecta. Sin embargo, la clasificación más utilizada, y posiblemente la más valiosa en términos clínicos, es a través de la diferenciación entre CA premeditada e impulsiva (24, 25, 44).

La CA premeditada (CAP), también denominada como controlada, predatoria, instrumental o proactiva, se caracteriza por ser planeada, dirigida a un objetivo claro y tiene una relación pobre o ausente con estímulos emocionales negativos (26, 27). De hecho, algunas investigaciones han mostrado que se relaciona con el reforzamiento positivo y estados emocionales placenteros, y posiblemente con una acentuación de la autoestima del individuo que la presenta (46). En contraste con ello, la CA impulsiva (CAI), reactiva o afectiva, se presenta como una respuesta repentina y exageradamente intensa o desproporcionada a la situación que la provoca. Frecuentemente es precipitada por estímulos percibidos como amenazantes, estresantes o causantes de frustración, y se relaciona con estados afectivos negativos como son el miedo o la ira, así como con altos niveles de activación autonómica simpática (25, 26, 27, 46).

2.1.2. Factores genéticos y medioambientales asociados

Estudios en gemelos y familias han sugerido que la CA, particularmente la de tipo impulsiva tiene una heredabilidad importante, sin embargo, el rango de ello varía entre 0.44 y 0.72 (29, 30). Diversos estudios han mostrado una relación entre la CA y algunos factores ambientales como son la experiencia de agresión o maltrato durante la infancia y adolescencia (32). Debido a ello, se considera que el mayor rol para la expresión de CA se encuentra determinado por una interacción gen-ambiente en la cual los individuos con riesgo genético para presentar CA podrían ser particularmente vulnerables a los efectos de la adversidad psicosocial (31). Por ejemplo, Verona y colaboradores (2006) reportaron que los individuos homocigotos para el alelo corto del gen del transportador de serotonina (5-HTT) tienen un mayor riesgo de presentar CA ante situaciones de estrés (54). Así mismo, el antecedente de exposición a un ambiente familiar caracterizado por el abuso ha mostrado tener un efecto importante en la

expresión de problemas de conducta en jóvenes que cuentan con la forma corta del gen promotor de monoamino oxidasa (MAO) tipo-A, lo cual no sucede ante la presencia de la variante larga de dicho gen y el mismo tipo de antecedente (33, 44).

2.1.3. Bases neuroanatómicas

2.1.3.1. Modelos animales

La investigación a través de modelos animales ha conducido a la identificación de 2 circuitos cerebrales relacionados con la CA. En modelos animales no primates se ha identificado un tipo de CA denominada como ataque silencioso, el cual está caracterizado por el acecho meticuloso y focalizado hacia una presa. Este tipo de CA ha sido equiparado con la CAP observada en animales primates, incluyendo a los humanos. La conducta de ataque silencio ha sido asociada con la estimulación del hipotálamo lateral (HL) desde áreas relacionadas con la recompensa como son los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, los cuales corren desde el área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens y otras zonas del cerebro anterior a través del HL. La interconexión entre todas estas estructuras representa el sustrato neuroanatómico de diversas conductas asociadas con la satisfacción física del apetito como son la expectativa, la exploración y la búsqueda de alimento. En contraste con ello, y utilizando los mismos modelos animales, se ha observado una conducta caracterizada por una marcada activación autonómica simpática y ataque repentino. Dicha conducta, denominada como ataque afectivo, ha sido considerada como una expresión de la CAI observada en humanos. Se considera que áreas cerebrales bajas median dicha conducta, mientras que las regiones cerebrales superiores la modulan. De esta manera, las regiones que median son responsables de la iniciación y el patrón de activación básico, y aquellas que modulan intervienen en la modificación de las condiciones internas bajo las cuales la conducta toma lugar, realizando ajustes en la intensidad, la duración y otros factores asociados con el ataque afectivo. Este tipo de conducta es mediada por neuronas de la amígdala

corticomedial, la extensión rostro-caudal del hipotálamo medial (HM) y la región dorsolateral de la sustancia gris periacueductal (SGP). Diversas áreas del hipotálamo se encuentran involucradas en la regulación de funciones homeostáticas como el hambre, sed, temperatura y respuesta sexual, y la SGP cuenta con proyecciones hacia varios núcleos de la base, los cuales median la actividad autonómica. Con base en ello, se ha sugerido que la activación de los circuitos del HM y la SGP desencadenan los cambios fisiológicos y emocionales relacionados con el ataque afectivo. Además, la amígdala medial, la cual se encuentra involucrada en la percepción amenazante de situaciones, presenta proyecciones hacia el HM y por tanto, libera el ataque afectivo a través de la activación de las conexiones HM-SGP. Finalmente, la corteza prefrontal (CPF) desempeña un rol inhibitorio de diversas áreas como son la amígdala, HM y SGP, contribuyendo de manera importante en la regulación de conductas agresivas cargadas emocionalmente, como es el caso del ataque afectivo (78).

2.1.3.2. Evidencia en humanos

Investigaciones realizadas en humanos han mostrado que algunas regiones subcorticales, particularmente áreas límbicas como la amígdala, se encuentran relacionadas con el procesamiento emocional de eventos, incluyendo la CA (79). El sistema límbico se compone de diversas estructuras que interactúan con áreas encargadas del control emocional autonómico y somatomotor. La amígdala, y su interacción con el hipotálamo ha sido relacionada consistentemente con la regulación emocional del miedo, las reacciones defensivas, el aprendizaje emocional, el enojo y la motivación (77). Estudios conducidos a través de neuroimagen en individuos con síndromes mentales secundarios a problemas médicos no psiquiátricos han mostrado una relación entre la presencia de CA y alteraciones en la amígdala hipocampal (83). Así mismo, se ha observado que sujetos con lesiones en la amígdala muestran deterioro en el reconocimiento del miedo a través de expresiones faciales y existen reportes de caso de mediados del siglo pasado en donde se utilizaron lesiones quirúrgicas puntuales en la amígdala para el control de la CA (48, 44).

Diversas regiones corticales han sido asociadas con el control emocional y conductal (77). El estudio de sujetos con lesiones corticales prefrontales que resultan en una conducta desinhibida y agresiva ha conducido al reconocimiento del importante papel que tienen estas estructuras en el control de la CA (24). En ese sentido, algunos estudios de neuroimagen han mostrado una asociación entre la CA y la reducción del volumen y la actividad de la CPF (24, 49). Investigaciones realizadas a través de tomografía por emisión de positrones (PET, por las siglas en inglés) en sujetos con antecedentes de CA han demostrado una disminución en el metabolismo de la glucosa en regiones corticales frontales y temporales (24), específicamente en la corteza orbitofrontal (COF) lateral y medial (51). Así mismo, estudios relacionados en sujetos con lesiones en la COF han mostrado que estos presentan mayores niveles de CA, definida como la tendencia que presenta un sujeto a involucrarse en conductas en donde hay enojo, resentimiento, discusiones, actitud crítica, gritos hacia otros, amenazas y pérdida de control (80). De manera similar, se ha observado una asociación entre la presencia de lesiones en la corteza prefrontal ventromedial (CPFVM) y la aparición de CA (81). Estudios en sujetos con enfermedad de Alzheimer y problemas debido a una conducta desinhibida secundaria, han evidenciado la presencia de una disminución en la actividad metabólica en la COF, corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y corteza cingular anterior (CCA), lo cual no se presenta en sujetos con la misma patología, pero sin una conducta desinhibida (82). De manera similar, se ha observado que la presencia de diversos tipos de lesiones en regiones temporales confiere cierta susceptibilidad para presentar CA (47). La presencia de alteraciones estructurales del tipo de asimetría en la corteza temporal, específicamente en la corteza temporal medial (CTM) y el hipocampo han sido asociados con la CA (50). Tomados en conjunto, estos hallazgos han sugerido que la interconexión entre la región límbica (principalmente la amígdala), COF, CCA y CPFDL interviene en el procesamiento emocional, la conducta dirigida a metas y la inhibición conductual, y por tanto, se considera que dichas estructuras son responsables de la regulación (activación y control) de la CA, la modulación de la conducta de acuerdo a señales sociales y la anticipación de

recompensa o castigo ante una conducta determinada (24, 77).

La CAI representa una respuesta motora desencadenada ante un estímulo externo sin una adecuada reflexión o consideración de las consecuencias negativas de ello, todo lo cual está asociado a un umbral bajo de activación. Dicha diátesis de agresión puede ser conceptualizada en términos de un desbalance entre un déficit en el control de arriba-abajo o freno, provisto por la COF y CCA, y un exceso de abajo-arriba o encendido, desencadenado por áreas límbicas como son la amígdala y la ínsula (24, 25).

2.1.4. Psicopatología asociada

La CA puede manifestarse a través de diversas formas dependiendo del contexto psicopatológico en el cual se presenta (34). Individuos con el diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad (TAP), trastorno disocial, sobre todo cuando se encuentra asociado con emociones prosociales limitadas y psicopatía, presentan frecuentemente una CA asociada a bajos niveles de respuesta autonómica, lo cual representa el tipo premeditado o predatorio de dicha conducta (35, 52, 53). Por otro lado, condiciones psiquiátricas como el trastorno explosivo intermitente (TEI), el trastorno por estrés postraumático (TEPT), y los trastornos depresivos y bipolares en donde existe intensa irritabilidad asociada, son condiciones clínicas en donde se presenta con frecuencia CA en estrecha relación con un incremento en la actividad autonómica, y posiblemente con el tipo impulsivo. Así mismo, la presencia de alta sensibilidad al rechazo y desregulación emocional extremas asociadas con conductas agresivas impulsivas en el contexto interpersonal, son características esenciales del trastorno límite de la personalidad (TLP) (34, 44).

2. 2. Trastorno límite de la personalidad

2. 2.1. Aspectos generales

El TLP es una condición psiquiátrica frecuente, la cual se caracteriza por la presencia de un patrón generalizado de inestabilidad en la regulación afectiva, el control de impulsos, las relaciones interpersonales y la autoimagen. Se ha estimado que afecta del 0.5% al 5.9% de la población general (1, 2). Aunque algunas investigaciones han mostrado que existe una predominancia en la presentación del TLP en mujeres, en la actualidad no existe evidencia consistente al respecto (3). Estudios con poblaciones clínicas han mostrado que el TLP es el trastorno de la personalidad más frecuente, ya que hasta el 10% de los sujetos que reciben algún tipo de tratamiento psiquiátrico ambulatorio, y entre el 15% y el 25% de las personas que reciben tratamiento intrahospitalario lo presentan (22).

El TLP es usualmente diagnosticado en adultos jóvenes, sin embargo, diversos síntomas y conductas del trastorno son evidentes desde la adolescencia (58). Las características más distintivas de los sujetos con TLP son la presencia de hipersensibilidad al rechazo y preocupación intensa ante el abandono. Así mismo, se presenta una sensación constante de vacío y de que la vida no tiene valor, lo cual conduce con frecuencia al involucramiento con personas de quienes se espera disponibilidad y validación excesiva. Dentro de tales relaciones, una persona con TLP presenta una idealización inicial la cual puede cambiar dramáticamente hacia una devaluación intensa cuando la expectativa de disponibilidad y validación no es satisfecha, lo cual se relaciona con estados emocionales de intenso enojo o ira y estos, a la vez, pueden precipitar episodios de CA hacia otros y/o hacia sí mismo (59).

Así mismo, se presenta una fluctuación entre la consideración de sí mismo como una persona que hace lo correcto y que, por tanto, es tratada injustamente por los otros, lo cual desencadena estados emocionales de intenso enojo o ira, y la consideración de sí mismo como una persona mala o incorrecta, cuya vida no tiene valor, lo cual precipita episodios de CA hacia otros y/o hacia sí

mismo.

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición (DSM-5, por las siglas en inglés) el TLP se diagnostica ante la presencia de por lo menos 5 síntomas criterio de la siguiente lista (12):

1. Esfuerzos frenéticos por evitar el abandono real o imaginario.
2. Un patrón de relaciones interpersonales caracterizadas por ser inestables, intensas y con la tendencia a fluctuar entre la idealización y la devaluación extremas.
3. Alteraciones en la identidad.
4. Impulsividad en al menos dos áreas en donde existe la posibilidad de riesgo para la persona como, por ejemplo, relaciones sexuales, consumo de sustancias, conducta alimentaria o gastos.
5. Gestos, amenazas suicidas o conducta autolesiva recurrente.
6. Inestabilidad afectiva causada por una marcada reactividad del ánimo como, por ejemplo, episodios de disforia, irritabilidad o ansiedad intensa, los cuales tienen una duración de algunas horas.
7. Sensación crónica de vacío.
8. Ira intensa o dificultad para controlarla, lo cual puede observarse a través de peleas físicas recurrentes o explosiones de enojo.
9. Ideación paranoide transitoria o síntomas disociativos intensos y relacionados con situaciones de estrés.

A través de este sistema de diagnóstico y clasificación, es posible observar 151 combinaciones diferentes para realizar el diagnóstico de TLP. Debido a ello, y a pesar de su coherencia conceptual, se ha considerado que el TLP es una categoría diagnóstica heterogénea, en donde pueden existir algunos subtipos clínicos (55). Sin embargo, algunas conductas agresivas como la conducta suicida y las autolesiones son consideradas como los indicadores de mayor utilidad en cuanto a certeza diagnóstica se refiere (56).

Diversas investigaciones han mostrado que en el desarrollo del TLP

convergen tanto factores genéticos como psicosociales, sin embargo, ningún de ellos ha demostrado ser determinante (3). Se considera que el TLP es una condición significativamente heredable. Estudios en gemelos han demostrado que dicho trastorno presenta un índice de heredabilidad de 0.42 a 0.68 (57). Estudios de genes candidato han mostrado una asociación entre el alelo corto del 5-HTT y la presencia de TLP (60). Así mismo, el gen de triptófano hidroxilasa (TPH), el cual cuenta con dos isoformas, TPH-1 y TPH-2, involucradas en la biosíntesis de serotonina, también ha sido relacionado con el TLP. Específicamente, se ha observado que sujetos con TLP presentan con mayor frecuencia 2 de 8 polimorfismos de la isoforma TPH-2 comparado con sujetos control (61). Por otro lado, diversos tipos de eventos adversos durante la infancia han sido relacionados con el TLP. Se ha observado la presencia de altas tasas de abuso físico y sexual, así como de negligencia por parte de los padres, durante la infancia de sujetos con diagnóstico de TLP. Las estimaciones al respecto del antecedente de abuso sexual en la infancia en personas con TLP han mostrado frecuencias muy amplias, y existen reportes que van desde el 16.1% hasta el 85.7% de los pacientes con este diagnóstico (72). A pesar de ello, el antecedente de abuso sexual durante la infancia es considerado como el antecedente negativo más frecuentemente observado en estos pacientes (63). De esta manera, algunos factores biológicos como las alteraciones observadas en el sistema serotoninérgico y factores medioambientales como el abuso sexual, han sido consistentemente implicados con el TLP, sin embargo, los hallazgos no han sido concluyentes y por tal razón se ha sugerido que en el desarrollo del TLP existe una compleja interacción gen-ambiente (62). En ese sentido, Martín-Blanco y colaboradores (2014) observaron que los pacientes con TLP presentan mayores niveles de metilación de la región promotora del gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1). Además, observaron que dicha mayor metilación se relacionaba con el antecedente de trauma en la infancia, especialmente, con abuso físico, y con la gravedad de los síntomas del TLP (28).

El TLP se asocia con una amplia comorbilidad (64). La presencia de TLP afecta negativamente el curso y el tratamiento de las patologías psiquiátricas

comórbidas (68). Se ha calculado que el 84.5% de los sujetos con TLP presentan uno o más trastornos comórbidos, sobre todo trastornos depresivos, de ansiedad, por uso de sustancias y de la conducta alimentaria (64). Sin embargo, el trastorno más frecuentemente asociado con el TLP es el TEPT, el cual ha sido reportado con una frecuencia que va del 26% al 57% (65). Se han propuesto diversas explicaciones para la co-ocurrencia del TLP y el TEPT. El trauma infantil, un antecedente frecuente en pacientes con TLP, podría funcionar como un precipitante de los síntomas del TEPT o podría facilitar la aparición de un ciclo de revictimización que conduce al trauma en la adultez y con ello, al desarrollo subsecuente de TEPT en sujetos con TLP. Así mismo, los sujetos con TLP podrían presentar un mayor riesgo de victimización u otras formas de trauma a lo largo de la vida como resultado de su impulsividad y/o tendencia a presentar relaciones interpersonales caóticas, lo cual podría indirectamente incrementar el riesgo de presentar TEPT. Las altas tasas de TEPT en sujetos con TLP podrían reflejar una mayor vulnerabilidad de estos pacientes ante los efectos psicológicos del estrés traumático y una dificultad para adaptarse o recuperarse de estos eventos (148).

El TLP es considerado una patología crónica asociada con un deterioro funcional constante y grave. Solo el 25% de las personas tienen un empleo de tiempo completo y hasta el 40% reciben asistencia social por discapacidad (67). Además, dicha condición se relaciona con un pronóstico desalentador (3, 59). La presencia de TLP se asocia con una alta tasa de suicidio, ya que entre el 8% y el 10% de los sujetos con TLP lo presentan, lo cual representa un riesgo 50 veces mayor al de la población general (66).

2.2.2. Estudios neuropsicológicos

Los estudios neuropsicológicos han mostrado la presencia de un amplio espectro de alteraciones en el funcionamiento neural relacionado con los síntomas y conducta del TLP (111). Se han observado anomalías en pruebas de memoria y procesos de discriminación visual (110), habilidades visoespaciales y

velocidad de procesamiento (108), planeación y toma de decisiones, incluyendo el reconocimiento espacial y de patrones en sujetos con TLP (109). Así mismo, se han observado alteraciones específicas en procesos atencionales involucrados en la resolución de conflictos y el control cognitivo (112). Sin embargo, dichos hallazgos no han sido consistentemente reportados. Un meta análisis de estudios neuropsicológicos en sujetos con TLP mostró que los sujetos afectados generalmente tienen un desempeño menor en comparación con controles en dimensiones globales de atención, memoria, flexibilidad cognitiva, aprendizaje, planeación, velocidad de procesamiento y habilidades visoespaciales, con tamaños de efecto que van de medio para el caso del dominio de flexibilidad cognitiva (d de Cohen: -0.29) a largo en el caso de la planeación (d de Cohen: -1.43) (111).

2.2.3. Bases neuroanatómicas

Algunas alteraciones cognitivas que se presentan en sujetos con lesiones orbitofrontales han sido asociadas con síntomas y conductas observadas en el TLP (109, 113). La COF, a través de sus conexiones recíprocas con la amígdala, desempeña un rol importante en la corrección/regulación emocional y la respuesta conductual asociada. El funcionamiento de esta red se relaciona con la toma de decisiones, planeación y respuesta adaptativa basada en el reforzamiento de estímulos (114, 115). Estudios neuropsicológicos y de neuroimagen han mostrado la presencia de volúmenes reducidos de la COF y la amígdala en asociación con alteraciones en la toma de decisiones y algunas características conductuales relacionadas con la desregulación afectiva y la impulsividad en sujetos con TLP (109, 113). Investigaciones mediante neuroimagen funcional han evidenciado la presencia de una disminución en el funcionamiento de la COF e incremento de las descargas del sistema límbico (114, 115), lo cual a la vez ha sido relacionado con diversos aspectos de desregulación afectiva observado en pacientes con TLP (113). Silbersweig y colaboradores (2015) observaron que los sujetos con TLP presentan una mayor actividad de la amígdala y el estriado ventral, y una menor actividad de CPFVM,

COF y CCA en comparación con sujetos control durante la realización bajo estrés de pruebas de inhibición conductual. Los hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen han sugerido que una proporción importante de la sintomatología del TLP podría estar mediada por alteraciones en la conectividad fronto-límbica (113).

2.2.4. Sensibilidad al rechazo

La necesidad de ser aceptados, sentir pertenencia o un vínculo hacia otros es una característica importante de los seres humanos, y es considerado como un aspecto importante de la motivación individual. La satisfacción de esta necesidad afecta el desarrollo, bienestar y conducta de los individuos. La ausencia o alteración en el cumplimiento de la necesidad de pertenencia conduce a reacciones afectivas, cognitivas y conductuales, lo cual puede contribuir al desarrollo de estrés emocional en una persona. Existen diversos factores que contribuyen a la percepción interpersonal de rechazo, y el hecho de que una persona lo perciba o no, depende del nivel individual de sensibilidad al rechazo (SR) (118). El grado de SR puede ser observado a través de un continuum. En el extremo de alta SR las personas pueden desarrollar conductas desadaptativas acompañadas de ansiedad, hipervigilancia o enojo posterior a la percepción de ser rechazadas e incluso, ante la sola posibilidad de ello. Señales sutiles de rechazo o cualquier interacción malinterpretada como tal, puede ser suficiente para provocar una experiencia de rechazo intensa. Todo ello puede conducir a reacciones cognitivas como culparse a sí mismo o a los otros, y afectivas como lo son el sentirse heridos o enojados. En ocasiones dichas reacciones pueden presentarse de manera desadaptativa, asociadas a la CA y/o aislamiento, lo cual de manera paradójica puede desencadenar rechazo por parte de los otros. Por tanto, la SR puede ser conceptualizada en términos de la disposición que presenta un sujeto a esperar rápidamente y con ansiedad el rechazo por parte de los otros, lo cual se acompaña de una reactividad excesiva ante señales sociales inferidas como actitudes de rechazo en la conducta de los otros (118, 119).

Una característica central en sujetos con diagnóstico de TLP es la creencia de que serán abandonados o rechazados por otros, lo cual ha sido asociado con altos niveles de SR (121, 122). Algunas investigaciones han sugerido que la SR podría funcionar como un mediador por el cual los sujetos con TLP presentan diferentes tipos de trayectorias problemáticas. Se ha observado que la presencia de síntomas de TLP predice la presencia de SR, lo cual ha sido asociado con la aparición de desregulación afectiva. La presencia de SR media la relación existente entre algunas características del TLP y la evaluación de la expresión facial de los otros, y entre características del trastorno y la cantidad de contactos sociales. Estos hallazgos han sugerido que la alta SR observada en personas con diagnóstico de TLP podría obstaculizar la capacidad de regulación afectiva, y por tanto, facilitar la aparición de conductas impulsivas y desconfianza hacia los otros, y en ese sentido, disminuir el número de contactos sociales (120).

Con la intención de estudiar el efecto emocional del rechazo o exclusión en el TLP se han utilizado diversas condiciones de laboratorio o paradigmas para simular dicha experiencia. En un estudio conducido por Lawrence y colaboradores (2011) en donde se utilizó un juego virtual de pase de pelota (Cyberball) (40), con el objetivo de examinar el efecto de la exclusión social en sujetos con TLP se observó que en comparación con sujetos control, los primeros presentaban mayor intensidad de sentimientos de enojo, rechazo y desconfianza, inmediatamente y 15 minutos después de haber participado en el juego (92). En otra investigación en donde se examinó el efecto de la exclusión, inclusión y sobre-inclusión social en sujetos con TLP utilizando el mismo paradigma, se observó que en comparación con sujetos control, el grupo con TLP presentaba mayores niveles de emociones negativas tanto en condiciones de exclusión como de inclusión. Aunque durante las condiciones de sobre-inclusión, el grupo TLP no presentó una diferencia significativa en los niveles de emociones negativas en comparación con controles, los primeros reportaron menores niveles de conexión social, lo cual sugiere que incluso en un contexto de inclusión social los sujetos con TLP podrían tener una experiencia intensa de rechazo y aislamiento (125).

Por tanto, se ha sugerido que en el contexto del TLP la presencia de alta SR, y en ese sentido, la experiencia intensa y frecuente de exclusión social, podrían funcionar como un facilitador de estados emocionales negativos como la tristeza o el enojo, los cuales conducen con frecuencia a conductas agresivas impulsivas (12, 70, 123, 124).

2.2.5. Conducta agresiva impulsiva en el trastorno límite de la personalidad

Estudios longitudinales han mostrado que hasta el 58% de los sujetos con TLP se involucran de manera frecuente en peleas físicas y actos agresivos. Se ha reportado que el 25% de los sujetos con dicha patología han utilizado armas en contra de otra persona. Aunque existen numerosos reportes que sugieren que el TLP se relaciona con elevados índices de CA, no se conoce la prevalencia exacta de ello, lo cual posiblemente se debe a que la medición de esta conducta ha sido realizada a través de diversas consideraciones y aproximaciones como son la hostilidad, ira o irritabilidad, los cuales tiene relación con el constructo de agresión o CA, aunque no son equivalentes (75).

La mayoría de las conceptualizaciones del TLP consideran a la impulsividad o el opuesto a ello, el autocontrol, como una característica central (69). Consistente con ello, el DSM-5 considera a la conducta impulsiva como uno de los criterios diagnósticos del TLP. Además, en dicho sistema de clasificación se describen otros síntomas criterio que se encuentran en íntima relación con la conducta impulsiva (12). Algunas conductas realizadas en el contexto de la inestabilidad afectiva, el esfuerzo frenético por evitar el abandono, la sensibilidad al rechazo y la dificultad para controlar el enojo ocurren en íntima relación con altos índices de impulsividad (12, 70). El término de impulsividad ha sido utilizado en la literatura del TLP para reflejar una falta de planeación y/o de inhibición conductual, en contraste con el autocontrol, lo cual se expresa a través de diversos dominios, especialmente en asociación con posibles consecuencias negativas (70). De hecho, se ha sugerido que la impulsividad funciona como un

potenciador de la conducta autodestructiva y los actos agresivos que se presentan en el TLP, por lo que con frecuencia se presenta en asociación con la CA (74).

La CAI en el TLP se presenta a través de un amplio rango de conductas como son la destrucción de propiedad, violencia doméstica, promiscuidad sexual, disforia extrema, conducta suicida y autolesiva, y abuso de sustancias, lo cual contribuye a una alta morbilidad y mortalidad (3, 4, 5, 7). Por tanto, la CAI que se presenta en el TLP es considerada como una característica central del trastorno y el mayor predictor de persistencia de psicopatología a lo largo del tiempo (13, 56).

Se ha observado que los crímenes cometidos por personas con TLP se realizan en el contexto de episodios explosivos de violencia física, los cuales ocurren con mayor probabilidad dentro de un contexto de estrés o estimulación ambiental negativa intensa (76). Por tanto, se considera que algunos aspectos psicopatológicos asociados con el TLP, como son la desregulación emocional, la impulsividad y la alta sensibilidad al rechazo, conducen con frecuencia a la aparición de CAI (149, 124, 74). Además, se ha observado que existe una relación directa entre la gravedad de los síntomas del TLP y la intensidad de la CAI, lo cual es de particular importancia clínica, toda vez que conduce a un incremento en el deterioro del funcionamiento relacionado con dicho trastorno (73).

Estudios neuropsicológicos han sugerido que la CA que se observa en los sujetos con TLP se relaciona con alteraciones de la CPF, sobre todo con regiones como la COF (6, 8). Algunos estudios de imágenes cerebrales han mostrado una relación entre la presencia de volúmenes reducidos de la amígdala, hipocampo, CCA derecha y COF izquierda en sujetos con TLP y altos niveles de CAI (9). La presencia de alta intensidad de impulsividad y conducta suicida (CAI auto dirigida) en sujetos con TLP ha sido relacionada con alteraciones en la CCA y algunas áreas de la CPF (10). Incluso, se ha observado una relación entre la CAI en el TLP y alteraciones en la CPF ventral (14). Otras investigaciones han sugerido que el abuso durante la infancia conduce a un incremento en la CA a

través de alteraciones en la CPF ventrolateral (CPFVL) derecha, lo cual se relaciona con un modelo de interacción gen-ambiente de la CA y el TLP (15). Tomados en conjunto, dichos hallazgos han sugerido que la CAI relacionada con el TLP tiene un correlato neurofisiológico basado en una disfunción de la conectividad fronto-límbica (11).

2.2.6. Tratamiento del trastorno límite de la personalidad

A través de la vida, el 97% de los sujetos con TLP solicitan algún tipo de tratamiento. En promedio, los pacientes con diagnóstico de TLP reciben atención por seis terapeutas diferentes, 95% han recibido psicoterapia individual, 56% psicoterapia grupal, 42% psicoterapia familiar o de pareja y 72% han necesitado tratamiento intrahospitalario (2, 38). El tratamiento principal del TLP es a través de intervenciones psicosociales. Existe evidencia consistente al respecto de la eficacia la psicoterapia dialéctica conductual (PDC), la psicoterapia basada en la mentalización (PBM) y la psicoterapia focalizada en la transferencia (PFT) para el tratamiento del TLP (59). La PDC utiliza estrategias conductuales para el manejo de síntomas afectivos y de ansiedad en situaciones de estrés. Este tipo de psicoterapia ha sido el método más estudiado en el tratamiento del TLP. Ensayos clínicos utilizando este método han mostrado su efectividad en el tratamiento de problemas conductuales asociados con el TLP, principalmente de la conducta suicida, automutilación y agresión interpersonal (90). En un ensayo clínico en donde se comparó la efectividad de la PDC y la PFT, un modelo de tratamiento psicodinámicamente orientado, se observó que el tratamiento con ambos enfoques se relaciona con mejoría en síntomas depresivos, de ansiedad, el nivel de funcionamiento global y de ajuste social después de un año de tratamiento. Sin embargo, solo la PFT mostró ser efectiva en síntomas de irritabilidad, conducta impulsiva y agresiva (91). Aunque dichas estrategias de tratamiento han mostrado ser efectivas en algunos dominios relacionados con el TLP, estas se caracterizan por involucrar entre 2 y 3 horas a la semana durante un año o más de intervenciones por un clínico entrenado. Además, el entrenamiento que se requiere en los terapeutas es prolongado y no se encuentra ampliamente

difundido, por lo que no existe una adecuada disponibilidad de tratamiento psicológico para personas con TLP (59).

Las intervenciones farmacológicas son usadas con frecuencia para tratar algunos síntomas del TLP (129). Como se observa en la Tabla 1, algunos agentes farmacológicos como son los estabilizadores del estado del ánimo, antipsicóticos y antidepresivos han mostrado tener un efecto benéfico en el tratamiento de algunos síntomas asociados con el TLP (16). Sin embargo, son considerados como un tratamiento adjunto a la psicoterapia (59). En una revisión sistemática de ensayos clínicos conducida por Lieb y colaboradores (2010) se observó que los síntomas relacionados con la inestabilidad en las relaciones mejoran con el uso de aripiprazol, valproato de magnesio y topiramato. Para el tratamiento de la desregulación afectiva se observó efectividad del haloperidol, aripiprazol, olanzapina, topiramato, lamotrigina y valproato de magnesio. Para el caso de la desregulación emocional y la impulsividad se observó beneficios con el uso de decanoato de flupentixol, aripiprazol, topiramato y lamotrigina. Finalmente, se observó efectividad del uso de aripiprazol y olanzapina para la reducción de síntomas cognitivo-perceptuales del TLP (16).

Tabla 1. Síntomas blanco y tipos de medicamentos (130).

	Inestabilidad emocional	Depresión	Ansiedad	Enojo	Impulsividad	Cognitivo-perceptual
ISRS	?	+	?	?	+	-
ADT	-	-	-	+	?	-
Estabilizadores del ánimo	+	?/+	?	++	++	-
Antipsicóticos	+	?	+	+	+	++
Ansiolíticos	?	-	?	-	-	?

ISRS. Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. ADT. Antidepresivo tricíclico. (++) Efecto positivo alto. (+) Efecto positivo moderado. (?) Efecto incierto. (-) Efecto negativo.

2.2.6.1. Tratamiento de la conducta agresiva impulsiva en el trastorno límite de la personalidad.

Un gran número de agentes farmacológicos han sido utilizados solos y

en combinación con medidas psicosociales en el tratamiento de sujetos con TLP. Ensayos clínicos conducidos con ISRS, específicamente con fluoxetina y fluvoxamina, han mostrado su efectividad en la reducción de la CA asociada a trastornos de la personalidad, sin embargo, estos resultados no han sido consistentes e incluso, otros ensayos clínicos han mostrado que los ISRS no son superiores a placebo para mejorar la CAI asociada con el TLP (36, 91). Algunos estudios en sujetos con TLP han mostrado posibles beneficios del uso de antipsicóticos para el control de la CAI (59). La olanzapina sola y en combinación con fluoxetina ha mostrado ser superior que la fluoxetina sola, en el tratamiento de la CA asociada al TLP. De igual manera, el aripiprazol ha mostrado ser superior que placebo en la reducción de agresividad y hostilidad. La quetiapina ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de la CA observada en sujetos con TLP, sin embargo, los estudios que respaldan estas observaciones han sido conducidos con diseños no experimentales (91). Por otro lado, existe cierta evidencia que respalda el uso de anticonvulsivantes en el tratamiento de la CA asociada al TLP. Ensayos clínicos realizados con lamotrigina, topiramato y ácido valproico han mostrado que estos son superiores a placebo en el control de dicha conducta (36). Uno de los agentes farmacológicos más estudiados es el litio, el cual ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la CAI a través de diversos ensayos clínicos. Sin embargo, presenta la dificultad de tener una ventana terapéutica estrecha y diversos efectos secundarios poco tolerados (23, 77).

A pesar de cierta evidencia que respalda el beneficio del tratamiento farmacológico en la CAI asociada con el TLP, existe poca evidencia de la efectividad de estos agentes en otros dominios relacionados con el trastorno como es el miedo al abandono, los sentimientos crónicos de vacío, los síntomas disociativos y las alteraciones en la identidad, mismos que con frecuencia representan un riesgo para la presencia de CAI en esta población clínica (12, 16). Además, una preocupación común de los clínicos ante la prescripción de medicamentos en sujetos con TLP es la pobre adherencia y el riesgo de sobredosis, lo cual indirectamente puede limitar aún más los beneficios de las estrategias farmacológicas (59).

2.3. Estimulación magnética transcraneal

2.3.1. Aspectos generales

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica de modulación cerebral no invasiva que ha mostrado ser una herramienta de estudio y tratamiento útil en el campo de las neurociencias. Dicha técnica permite incrementar o disminuir la excitabilidad neuronal de manera focalizada en diversas áreas por lo que originalmente fue introducida como una técnica de investigación no invasiva para valorar la propagación nerviosa a lo largo del tracto corticospinal, las raíces nerviosas y los nervios periféricos (21, 37).

En la EMT una bobina de alambre productora de un pulso breve de alta energía, denominada como bobina magnética es colocada sobre el cuero cabelludo. Perpendicular al plano de dicha bobina se generan líneas de flujo, las cuales crean un campo magnético, y perpendicular a este se genera un campo eléctrico. De esta manera, en un medio homogéneo, el campo eléctrico crea un flujo de corriente en bucles paralelos al plano de la bobina. En dicho campo, los bucles de corriente son mayores hacia la circunferencia de la bobina y menores hacia el centro de esta, hasta ser inexistentes en el centro mismo de la circunferencia. Existen diferentes formas de bobinas magnéticas. Las bobinas redondas tienen relativamente mayor poder y aquellas en forma de ocho son más focales. Aunque el grado exacto de activación neuronal no se conoce, este varía con la intensidad de la estimulación. La EMT no activa directamente las neuronas corticoespinales, sino que se presenta una activación indirecta a través de aferencias sinápticas (93).

Se distinguen 2 tipos de aplicación de EMT: simple y repetida. En la EMT simple se aplican estímulos únicos. Dicha modalidad ha sido la más utilizada para comprobar la excitabilidad de redes neuronales, bloqueo funcional transitorio de redes neuronales y mapeo de la representación cortical de músculos. Por otro lado, en la EMT repetida (EMTr) se aplican estímulos regulares o trenes de pulsos magnéticos en una misma región cortical, lo cual permite realizar un bloqueo o

activación funcional, selectivo y sostenido de redes neuronales responsables de diversas funciones cognitivas, permitiendo la utilización de dicha técnica como un método terapéutico de sujetos con padecimientos neuropsiquiátricos relacionados con disfunciones (hipo o hiperfunción) corticales. En ese sentido, la EMTr puede aplicarse a frecuencias bajas, aplicando un estímulo cada segundo o menos (igual o menor a 1 Hertz). Este tipo de estimulación, denominada como EMTr lenta o de baja frecuencia, tiene un efecto depresor sostenido de la excitabilidad corticoespinal. Alternativamente, la EMTr puede aplicarse a frecuencias de estimulación más altas, aplicando estímulos incluso por encima de 20 veces por segundo (mayor a 1 Hertz). Este tipo es denominado como EMTr rápida o de alta frecuencia y su aplicación se relación con un incremento de la excitabilidad corticoespinal (37, 93, 106). La efectividad terapéutica de la EMTr depende de varios factores como son el sitio de estimulación, la intensidad y el patrón de pulsos, lo cual depende de la frecuencia, duración y número de trenes del pulso (93).

La gran mayoría de las investigaciones en padecimientos en donde se asume la presencia de una actividad cortical disminuida de manera subyacente, como el trastorno depresivo mayor (TDM), se han enfocado en conocer los efectos terapéuticos de aplicación de EMTr en la CPFDL. Dichas investigaciones han mostrado que la aplicación de EMTr de alta frecuencia sobre CPFDL izquierda tiene un efecto antidepresivo, lo cual teóricamente es el resultado de una modulación de la actividad disminuida en esta región (107). De hecho, esta modalidad de EMT ha sido aprobada como estrategia de tratamiento para el TDM resistente en diversos países (22, 18). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la EMTr de baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL derecha presenta efectos antidepresivos similares, posiblemente como resultado de la disminución de la actividad cortical derecha. De hecho, un metaanálisis reciente, conducido para comparar la efectividad y seguridad de ambos métodos en el tratamiento en el TDM, mostró que tanto la EMTr de alta frecuencia aplicada sobre la DPFDL izquierda como la de baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL derecha, tienen efectos terapéuticos similares en el TDM e incluso, que está última se

asocia con menor frecuencia a efectos secundarios, incluyendo crisis convulsivas (107).

2.3.2. Estimulación magnética transcraneal en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad

La hipótesis de que en el caso del TLP existe una disfunción en la conectividad fronto-límbicas, la cual incluye una disminución de la actividad de la COF, la CPFVM y la CPFDL en combinación con un incremento en la actividad de estructuras límbicas como la amígdala (3), ha sugerido la posibilidad de que la EMTr aplicada sobre CPFDL podría ser utilizada como una estrategia de tratamiento de diversos síntomas asociados con este trastorno (95, 3).

En un reporte de caso publicado recientemente, en donde se aplicó EMTr de alta frecuencia (10 Hz) sobre CPFDL izquierda en un sujeto con diagnóstico de TLP, se observó una disminución en la gravedad de los síntomas de TLP, síntomas depresivos e índices de impulsividad (96). Así mismo, un estudio controlado y aleatorizado en sujetos con TLP, mostró que la aplicación de un protocolo de 10 sesiones de la EMTr de alta frecuencia (10 Hz) aplicada sobre la CPFDL derecha mejora los síntomas de inestabilidad afectiva, irritabilidad y planeación (22). Por tanto, la EMTr podría funcionar como una medida de intervención terapéuticas no invasiva y segura para diversos síntomas y conductas asociadas al TLP, como es el caso de la CAI (19).

III. JUSTIFICACIÓN

Ensayos clínicos para el tratamiento del TDM han mostrado que el uso de EMTr de alta frecuencia aplicada sobre CPFDL izquierda y de baja frecuencia aplicada sobre CPFDL derecha tienen efectos positivos similares. Es decir, parece ser que dos modalidades de esta intervención provee resultados favorables en el tratamiento del TDM. Existen antecedentes de la efectividad de la EMTr de alta frecuencia aplicada sobre la CPFDL izquierda en el tratamiento de síntomas del TLP, incluyendo síntomas asociados con la conducta agresiva, como lo son la irritabilidad o la impulsividad. Sin embargo, no se conoce si la EMTr de baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL derecha tiene un efecto reductor de dichos síntomas y, por tanto, es de gran importancia realizar una investigación para valorar la efectividad de esta intervención. Además, muchos pacientes con diagnóstico de TLP solo presentan conducta agresiva en estrecha asociación con estados afectivos negativos, dentro de los cuales, la experiencia de rechazo y exclusión social son considerados como desencadenantes importantes. La realización de estudios clínicos que intenten reproducir el contexto social en donde se presenta la sintomatología del TLP podrían permitirnos tener una aproximación más ecológica al fenómeno y posiblemente, permitirlos extrapolarlo a la vida cotidiana de los pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los profesionales de la salud mental con frecuencia son llamados para valorar aspectos relacionados con la CAI en diferentes contextos, desde el clínico y el forense, hasta el escolar. A pesar de que esta conducta es considerada como un problema de salud pública, la atención que ha recibido ha sido limitada (36). Diversos aspectos relacionados con la CA como son las causas y su tratamiento han sido pobremente establecidos (24). El TLP es uno de los trastornos psiquiátricos más asociados con la presencia de CAI. En la actualidad existen algunas estrategias de tratamiento psicológico que han mostrado ser efectivas en

el control de algunos dominios asociados con el TLP, incluyendo la CAI, sin embargo, estas intervenciones implican mucho tiempo, costo y con frecuencia, la disponibilidad es limitada. Por otro lado, estudios recientes han mostrado que las estrategias farmacológicas existentes tienen un efecto de bajo a moderado en el control de la CAI relacionada con el TLP y además, se asocian con el riesgo de intoxicación por sobredosis y potenciales efectos secundarios graves, lo cual aumenta aún más ante la polifarmacia. De hecho, se ha observado que el 80% de las personas con TLP que reciben tratamiento farmacológico toman 3 o más medicamentos, lo cual incrementa dicho riesgo (105). Ante ello, resalta la importancia de investigar nuevos métodos terapéuticos que sean seguros, accesibles y efectivos en el control de la CAI asociada al TLP. En ese sentido, el uso de EMTr de alta frecuencia aplicada sobre CPFDL derecha e izquierda han mostrado tener efectos positivos en el control de síntomas de irritabilidad, impulsividad e inestabilidad emocional en sujetos con TLP, síntomas que suelen precipitar la aparición de la CAI. Por lo que pudiera ser que la EMTr de baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL derecha tenga un efecto reductor de la sintomatología del TLP, específicamente, en las emociones asociadas con la exclusión social y la CAI, frecuentemente asociada a ella.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la EMTr de baja frecuencia aplicada en la CPFDL derecha sobre la CAI que se presenta en sujetos con TLP?

VI. HIPÓTESIS

La EMTr de baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL derecha reducirá la gravedad de la CAI que se presenta en sujetos con TLP.

VII. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la aplicación de una serie de 15 sesiones de EMTr de baja frecuencia (1 Hz) aplicada sobre la CPFDL derecha reduce la gravedad de la CAI en sujetos con TLP medido a través de la escala de agresión impulsiva/premeditada (EAIP).

7.1. Objetivos específicos

1. Determinar si la aplicación de una serie de 15 sesiones de EMTr de baja frecuencia (1 Hz) sobre la CPFDL derecha reduce los sentimientos de rechazo generados a través del juego virtual de pase de pelota, y valorado mediante la escala de amenaza de necesidades (EAN).

2. Determinar si la aplicación de una serie de 15 sesiones de EMTr de baja frecuencia (1 Hz) sobre la CPFDL derecha reduce la gravedad de los síntomas del TLP medido a través de la escala de evaluación de severidad del trastorno límite en el tiempo (BEST).

3. Determinar si la aplicación de una serie de 15 sesiones de EMTr de baja frecuencia (1 Hz) sobre la CPFDL derecha reduce la impulsividad en sujetos con TLP medido a través de la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11).

4. Determinar si la aplicación de una serie de 15 sesiones de EMTr de baja frecuencia (1 Hz) sobre la CPFDL derecha aumenta la planeación valorada mediante la prueba de laberintos (PL).

VIII. MATERIAL Y MÉTODO

8.1. Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego.

8.2. Universo y tamaño de la muestra

La población de estudio se obtuvo de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). Se incluyeron sujetos de 18 a 59 años con el diagnóstico principal de TLP, de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4^a edición, texto revisado (DSM-IV-TR, por las siglas en inglés) (140). Considerando una magnitud del efecto de 0.80, potencia del 90% y prueba de 2 colas de 0.05 [$\alpha_2=0.05$ ($\alpha_1=0.025$)], se calculó una muestra poblacional de 34 sujetos (por grupo) (39).

8.3. Criterios de inclusión

1. Edad entre 18 y 59 años.
2. Pacientes de la consulta externa del INPRFM.
3. Diagnóstico principal de TLP según el DSM-IV-TR.
4. En caso de contar con algún tipo de tratamiento farmacológico mediante ISRS, antipsicóticos y/o anticonvulsivantes, este debía mantenerse sin modificaciones, por lo menos durante las 2 semanas previas al inicio del estudio, y durante el periodo de seguimiento.
5. Aceptación a participar en el estudio, a través de la firma del consentimiento informado.

8.4. Criterios de exclusión

1. Sujetos que no aceptaron participar.
2. Comorbilidad con el Trastorno Antisocial de la Personalidad y con episodios actuales del trastorno bipolar (episodio depresivo o de manía), trastornos psicóticos, episodio depresivo mayor grave, trastorno por uso de

sustancias (excepto, nicotina) y trastorno por estrés postraumático.

3. Presencia de algún trastorno neurológico comórbido.

4. Diagnóstico de discapacidad intelectual.

5. Sujetos en quienes el uso de EMTr estuviera contraindicado: antecedentes de crisis convulsivas, embarazo, presencia de marcapasos, enfermedad cardíaca y presencia de objeto metálico.

6. Evidencia electroencefalográfica de algún tipo de anomalía en la excitabilidad del sistema nervioso central (disritmias, actividad paroxística, grafoelementos sugerentes de actividad epiléptica, etc.).

8.5. Criterios de eliminación

1. Sujetos que aceptaron inicialmente participar y que posteriormente, a lo largo del estudio, decidieron no continuar.

2. Sujetos en quienes se realizaron modificaciones en el tratamiento farmacológico durante el periodo de seguimiento del estudio.

3. Sujetos que no recibieron por lo menos 8 sesiones de EMTr.

4. Sujetos en quienes se identificó alto riesgo de conducta autolesiva o suicida durante la última semana, determinado por un puntaje de 5 en el reactivo 10 (*“hacer cosas a propósito para lastimarse a sí mismo o intentar suicidarse”*) de la Escala de Evaluación de Severidad del Trastorno Límite en el Tiempo.

8.6. Instrumentos de medición

Entrevista Clínica Estructurada para Diagnósticos del Eje II (SCID-II, por las siglas en inglés) de acuerdo con el DSM-IV-TR. Entrevista diseñada para valorar los trastornos de la personalidad del grupo A (esquizoide, esquizotípico y paranoide), grupo B (antisocial, histriónico, límite y narcisista) y grupo C (dependiente, depresivo, evitativo, obsesivo compulsivo y pasivo agresivo). Consta de un cuadernillo de autoaplicación con 119 reactivos de respuesta dicotómica. El cuestionario tiene la función de identificar posibles casos y por

tanto, aquellos quienes muestren puntuaciones por encima del corte deban ser entrevistados por un clínico entrenado en la aplicación de la entrevista estructurada para corroborar el diagnóstico. Dicho instrumento es de fácil aplicación y calificación. La versión en español ha mostrado una consistencia interna variable, aunque buena en general (42).

Entrevista Diagnóstica para Límites Revisada (DIB-R). Desarrollada con el objetivo de conseguir confiabilidad diagnóstica en el caso específico del TLP. La versión revisada consta de 125 reactivos, los cuales exploran los síntomas presentes durante los últimos 2 años. Tiene un punto de corte para el diagnóstico de ≥ 8 . Valora 4 dimensiones del TLP: impulsividad, afecto, psicosis y relaciones interpersonales y además, permite determinar la gravedad de los síntomas. La validación al español tiene una consistencia interna de 0.89, confiabilidad interevaluador de 0.94, sensibilidad de 0.81, especificidad de 0.94 y validez convergente de 0.59 (97). Las propiedades psicométricas de esta escala fueron valoradas en población mexicana, observándose una sensibilidad de 0.72 y especificidad de 1.00 con la utilización de un punto de corte ≥ 7 (98).

Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-Plus, por las siglas en inglés). Desarrollada por Sheehan y colaboradores (1997), es una entrevista diagnóstica estructurada breve, mediante la cual se exploran trastornos psiquiátricos de eje I de acuerdo con el DSM-IV-TR (trastornos psiquiátricos diferentes a los de personalidad) (104).

Escala de Agresión Impulsiva/Premeditada (EAIP). Instrumento de autoreporte desarrollado para valorar características impulsivas y premeditadas de la CA. En la versión original se le solicita a los sujetos que consideren los actos agresivos cometidos durante los últimos 6 meses. En la presente investigación se solicitó que respondieran considerando las últimas 2 semanas. La EAIP está diseñada con un modelo de 2 factores: uno al respecto de CAI y otro de CA premeditada (CAP). Consta de 30 reactivos los cuales reciben un puntaje de acuerdo con una escala tipo Likert de 5 puntos. El nivel individual de CA es

obtenido de la suma de 20 de los 30 reactivos de la escala. La subescala de CAI consta de 8 reactivos: 3, 5, 7, 8, 9, 21, 24, 26 y la subescala de CAP de 12 reactivos: 1, 2, 6, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 29, 30. En el estudio original, conducido en población comunitaria se observó que ambas subescalas contaban con adecuada validez y confiabilidad (101). En un estudio conducido en población clínica en México, se observó que la escala discrimina adecuadamente la CAI de la CAP. En esta investigación se mantuvo el modelo de 2 factores y se observó que la matriz de dos factores explica el 33.4% de la varianza total. Sin embargo, se observaron algunas diferencias, con respecto al estudio original en algunos reactivos que definen cada factor. Para la dimensión de CAI, el reactivo 5 fue removido y se incluyeron otros reactivos: 4, 6, 13, 15, 22, 25 y 27. En el caso de la dimensión de CAP, los reactivos 10, 11 y 17 fueron removidos, mientras que el reactivo 8, 19 y 28 fueron incluidos. Interesantemente, las modificaciones realizadas mostraron un incremento en la validez en el caso de la dimensión de la CAI. Además, se observó una consistencia interna adecuada en ambas subescalas (CAI, $\alpha=0.85$ y CAP, $\alpha= 0.76$) (99).

Juego Virtual de Pase de Pelota (Cyberball). Programa de computadora en donde se simula un juego de pase de pelota que genera experiencias de exclusión social y rechazo leves. Dicho juego es gratuito y está disponible en internet. Consiste en 3 jugadores (pasadores de pelota) posicionados en círculo, dos de ellos representan supuestos jugadores remotos (jugadores-animación) y el tercero, representa al sujeto de estudio. Cuando alguno de los jugadores-animación pasa la pelota al sujeto de estudio, este puede escoger a quien devolver el pase, lo cual realiza posicionando el cursor y dando *click* sobre uno de los jugadores-animación. La frecuencia de pases de pelota que los jugadores-animación realizan en cada partida puede programarse con un gradiente de participación que va desde la inclusión total, en donde el sujeto de estudio siempre es incluido (todos los pases de las animaciones se dirigen a él), hasta la exclusión total, en donde el sujeto no recibe ningún pase. Al final de cada juego, el sujeto de estudio debe contestar la Escala de Amenaza de Necesidades (EAN). Se ha considerado que la utilización del juego virtual de pase de pelota provee

condiciones ecológicas en la medición de dominios asociados con el temor al abandono y la sensibilidad al rechazo, los cuales son considerados como precondiciones de la impulsividad y la CAI en el TLP (40, 41).

Escala de Amenaza de Necesidades (EAN). Escala de autoreporte que permite medir la intensidad de las emociones de rechazo, enojo o tristeza percibidos durante la participación de un sujeto en el juego virtual de pase de pelota. Consta de 14 reactivos, los cuales deben ser calificados partiendo desde 1 “de ningún modo, para nada” hasta 10 “extremadamente, mucho” (40). El juego de pase de pelota y la EAN están basados en el modelo de amenaza temporal de necesidades. Se ha sugerido que cuando las necesidades psicológicas fundamentales (pertenencia, autoestima, control y existencia significativa) son amenazadas, los individuos presentan una amplia variedad de respuestas afectivas, conductuales, cognitivas y/o fisiológicas dirigidas a fortalecer dichas necesidades. La percepción de exclusión en el juego de pase de pelota es considerada a través de 3 estadios: 1) de reflejo, 2) retrasado y 3) de resignación. Durante el estadio de reflejo la respuesta a la exclusión es inmediata y está asociada a reacciones emocionales como tristeza o enojo, lo cual es medido utilizando la EAN durante o inmediatamente después de finalizado el juego (haciendo referencia a emociones durante este). Durante el estadio retrasado, posterior a la respuesta inmediata, se observa mayor racionalización y estrategias de afrontamiento de amenazas, y es medido en términos del tiempo necesario para recuperarse de las emociones percibidas durante la exclusión, es decir, el tiempo hasta el restablecimiento a niveles similares a los percibidos durante la inclusión. Un meta análisis conducido para determinar el tamaño del efecto del paradigma mostró que, en promedio, este tiene un efecto largo ($d > 1.4$) y que el tiempo de recuperación completa es de 5 a 10 minutos. Finalmente, el estadio de resignación ocurre solamente durante el ostracismo prolongado o repetido, y por tanto, no es factible y posiblemente tampoco ético, estudiar respuestas de resignación en experimentos de laboratorio (40, 43, 126).

Escala de Evaluación de Severidad del Trastorno Límite en el Tiempo

(BEST, por las siglas en inglés de *Borderline Evaluation of Severity Over Time*). Escala de auto reporte de 15 reactivos, los cuales reciben un puntaje de acuerdo con una escala tipo Likert de 5 puntos. Cuenta con 3 subescalas: 1) pensamientos y sentimientos, 2) conducta negativa y 3) conducta positiva relacionada con el TLP, todas las cuales permiten la medición de la gravedad y el cambio en el tiempo (últimos 7 o 30 días) de los síntomas. Estudios de validez han mostrado una consistencia interna alta ($\alpha=0.89$) y prueba re-prueba moderada ($r=0.62$). En el presente estudio se solicitó a cada participante que contestara la escala considerando los últimos 7 días (128).

Escala de impulsividad de Barrat versión 11 (BIS-11, por las siglas en inglés de Barrat Impulsiviness Scale). Escala de auto reporte diseñada para valorar 3 áreas de la impulsividad: 1) cognitiva, 2) motora y 3) no planificación. Consta de 30 reactivos con una escala de frecuencia de 0 a 4. Los estudios de validez en español han mostrado equivalencias lingüísticas, conceptuales y de medición adecuadas y similares a la versión en inglés (127).

Prueba de Laberintos (PL). Al igual que otras pruebas como la de Torre de Londres o de Hanoi, la PL permite valorar el funcionamiento de la CDFDL derecha y en ese sentido, algunos componentes de la planeación, sin embargo, esta última es más breve (10 minutos). Evalúa la capacidad de anticipar de forma sistemática (planear) la conducta visoespacial y la ejecución motriz, así como la capacidad de respetar límites (control de impulsividad). Consiste en la resolución de 5 laberintos ordenados en un modelo de dificultad creciente, en donde se le pide al sujeto que resuelva todos los laberintos en el menor tiempo posible, lo cual debe realizar trazando con un lápiz el camino desde la entrada hasta la salida sin despegar el lápiz del papel. Se registran el número de veces que las paredes son cruzadas y/o tocadas, y cada vez que el sujeto entra en un camino sin salida (errores de planeación). Así mismo, se registra el tiempo de ejecución. La prueba se califica considerando el número de errores y el tiempo de ejecución de cada laberinto. La calificación total consiste en el promedio de todos los errores y del tiempo que tomó la resolución de los laberintos (131, 102, 103).

8.7. Variables

Además del sexo y la edad, a continuación se describe brevemente la definición conceptual y operacional de cada variable:

Trastorno límite de la personalidad. Trastorno de la personalidad caracterizada por la presencia de un patrón generalizado y persistente de inestabilidad o alteración en la regulación afectiva, el control de impulsos, las relaciones interpersonales y la autoimagen. Operacionalmente definido por la presencia de por lo menos 5 reactivos positivos en la subescala de TLP del SCID-II y 7 ó más puntos en la escala DIB-R (97, 98).

Conducta agresiva impulsiva. Respuesta agresiva desencadenada repentinamente ante una provocación. Se presenta de manera generalizada (no limitada a un solo objetivo), sin un procesamiento eficiente de información mental, pérdida del control conductual y poca consideración de las consecuencias (99, 100). Operacionalmente definido por la puntuación de la subescala de CAI de la EAIP.

Percepción de Rechazo. Intensidad de las emociones de rechazo, enojo o tristeza percibidos durante el juego virtual de pase de pelota (Cyberball). Dentro del modelo de Williams, el Cyberball representa una amenaza a las necesidades psicológicas fundamentales de un individuo: pertenencia, autoestima, control y existencia significativa, lo cual es medido utilizando la EAN (40, 126).

Gravedad de los síntomas del TLP. Intensidad y cambio en el tiempo de la reactividad emocional, alteraciones de la identidad, relaciones inestables, paranoia, vacío y pensamientos de suicidio relacionados con el diagnóstico de TLP. Operacionalmente definido por el puntaje obtenido mediante la escala BEST (128).

Impulsividad. Rasgo multidimensional de la personalidad relacionado con la presencia de alteraciones en la regulación conductual y la respuesta fisiológica asociada a la recompensa, la inhibición conductual y los procesos de toma de decisiones. Operacionalmente definido por la puntuación en la escala BIS-11 (127).

Planeación. Habilidad para plantear un objetivo, realizar un ensayo mental, aplicar la estrategia elegida y valorar el logro de un de objetivo predeterminado. Operacionalmente definido por la puntuación obtenida en la PL (102, 131). En la Tabla 2 se observa un resumen de todas las variables e instrumentos utilizados.

Tabla 2. Variables e instrumentos.

Variable	Instrumento	Tipo	Medición
<i>Sexo</i>	Concentrado de datos demográficos	Nominal	Femenino/masculino
<i>Edad</i>	Concentrado de datos demográficos	De razón	Años
<i>Escrutinio trastornos de la personalidad</i>	SCID-II	Nominal	Trastornos de personalidad: Grupo A, B, C DSM-IV
<i>Diagnóstico TLP</i>	DIB-R	Categorico	TLP/No TLP
<i>Conducta agresiva impulsiva</i>	EAIP	Intervalo	30-150
<i>Percepción de rechazo</i>	EAN	Intervalo	14-140
<i>Gravedad de síntomas del TLP</i>	BEST	Intervalo	5-75
<i>Impulsividad</i>	BIS-11	Intervalo	0-120
<i>Planeación</i>	PL	Continuo	Segundos / número de errores

8.8. Procedimiento general

Se compararon 2 grupos de sujetos de acuerdo con el agente de investigación: grupo experimental y control. En el grupo experimental (n=8) se aplicaban 15 sesiones de EMTr a 1 Hz (una sesión diaria de lunes a viernes, durante 3 semanas, 1800 pulsos por sesión, umbral motor: 100%, duración de 30 minutos) sobre CPFDL derecha. En el grupo control (n=5) se aplicaban 15 sesiones de simulación de EMTr (EMTr sham). Para ello, se utilizaba la misma bobina y localización que en el grupo experimental, y se mantenía durante el mismo tiempo. Sin embargo, dicha bobina se orientaba en un ángulo de 90° al cuero cabelludo, en lugar de la posición tangencial usada en el grupo experimental. Antes de la aleatorización, se realizaba una entrevista clínica para recabar información relacionada con el tratamiento farmacológico y psicológico, y pruebas para descartar la presencia de alteraciones en la excitabilidad neuronal (electroencefalograma) y embarazo. A través de la utilización del SCID-II y la escala DIB-R, se realizaba el tamizaje para trastornos de la personalidad y confirmación diagnóstica del TLP, respectivamente. Así mismo, se realizaba un escrutinio de trastornos psiquiátricos diferentes a los trastornos de la personalidad mediante el MINI-plus (trastornos psiquiátricos de eje I de acuerdo con el DSM-IV-TR).

En ambos grupos, previo al inicio del protocolo de tratamiento con EMTr o EMTr simulación, se solicitaba a cada sujeto la participación en 2 juegos virtuales de pase de pelota (Cyberball). El primero de ellos se realizaba bajo condiciones de inclusión (cada uno de los 3 jugadores recibía la pelota el 33% de las veces) y posteriormente, se realizaba la medición de las emociones desencadenadas durante el juego utilizando la EAN. Después, se solicitaba la participación en un segundo juego, el cual se conducía bajo condiciones de exclusión (el sujeto de estudio solo recibía dos pases de pelota durante el juego). Inmediatamente después de realizado el segundo juego de pase de pelota, se contestaba la EAN por segunda ocasión y se realizaba la valoración de la planeación utilizando la prueba de LP. Finalmente, se medía la CA, la gravedad

de los síntomas del TLP e la impulsividad, utilizando la EAIP, BEST y BIS-11, respectivamente. Dichas mediciones se repetían después de las sesiones 8 y 15 de EMTr o EMTr simulación.

A todos los participantes se les preguntaba al respecto de las emociones precipitadas ante la simulación de exclusión social y se ofrecía atención psiquiátrica en caso necesario. Al final del estudio, se informaba a cada participante las condiciones de aleatorización y se ofrecía el protocolo completo de EMTr en los casos en donde se había utilizado simulación. Así mismo, se explicaban las características del juego virtual de pase de pelota. *Ver diagrama 1.*

8.9. Consideraciones éticas

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 17, este estudio se consideró como una investigación con riesgo mayor que el mínimo: aquellos en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con medicamentos.

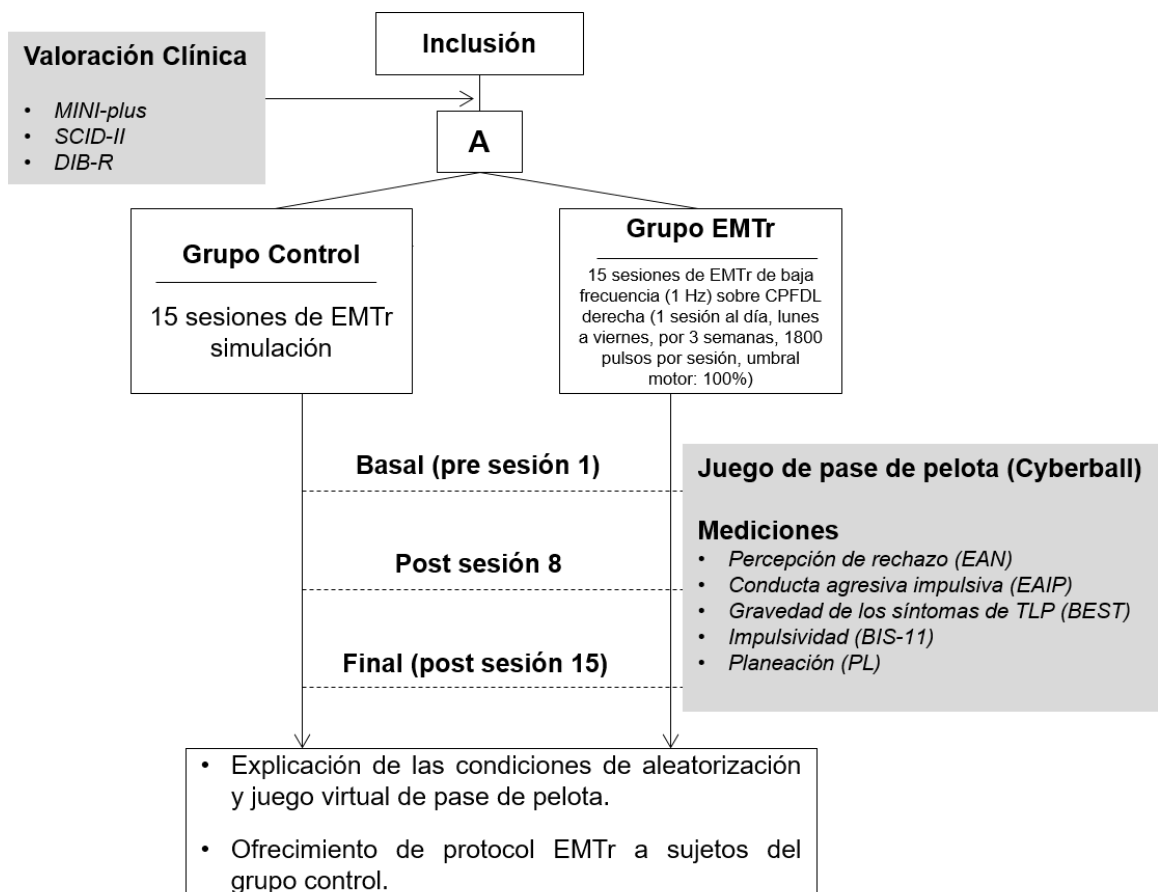
Esta investigación fue registrada en la base de datos de estudios clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH, por las siglas en inglés). **Registro en *ClinicalTrials.gov*: NCT04722510.**

8.10. Análisis estadístico

Las diferencias entre los grupos, con respecto a las características demográficas y clínicas iniciales fueron examinadas usando la prueba t para muestras independientes para el caso de las variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para las variables nominales. Para la evaluación del efecto de la maniobra de estudio en el tiempo y la comparación de grupos se utilizó la

prueba de ANOVA de medidas repetidas. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

Diagrama 1. Procedimiento general. MINI-plus. Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional. SCID II. Entrevista clínica estructurada para diagnósticos del eje II. DIB-R. Entrevista diagnóstica para límites revisada. A. Aleatorización. EMTr. Estimulación magnética transcraneal repetida. Hz. Hertz. CPFDL. Corteza prefrontal dorsolateral. EAN. Escala de amenaza de necesidades. EAIP. Escala de agresión impulsiva/premeditada. BEST. Escala de evaluación de severidad del trastorno límite en el tiempo. BIS-11. Escala de impulsividad de Barrat. PL. Prueba de Laberintos.



IX. RESULTADOS

9.1. Variables demográficas y clínicas basales

Se reclutaron 13 sujetos con diagnóstico principal de TLP, 8 pertenecieron al grupo que recibió EMTr y 5 al grupo control (EMTr simulación). Ambos grupos de tratamiento presentaron homogeneidad en términos de edad, sexo y mediciones basales ya que no se observaron diferencias significativas en estas variables (ver tabla 3). Todos los participantes se mantuvieron en el estudio por lo menos hasta la 8ª sesión. Un sujeto del grupo control y dos del grupo EMTr no terminaron las 15 sesiones por lo que se consideraron las mediciones realizadas en la 8ª sesión como finales.

Tabla 3. *Análisis estadístico de las variables sociodemográficas y clínicas basales por grupo.*

Variable	Grupo		
	Control (M, DE)	EMTr	<i>p</i>
Sexo (hombre/mujer)	0/5	2/6	0.48
Edad	35.40 (8.67)	27.87 (5.98)	0.13
EAIP	93.40 (6.54)	90.62 (12.91)	0.61
EAN (post-inclusión)	51 (32.1)	90.75 (24.42)	0.60
EAN (post-exclusión)	105.80 (45.24)	117.37 (23.93)	0.61
BEST	49.80 (5.16)	46.30 (5.97)	0.30
BIS-11	44.80 (2.58)	47.25 (8.49)	0.46
PL (tiempo)	230.80 (65.07)	173.12 (37.76)	0.12
PL (error – tocar)	6 (2.82)	6.5 (4.78)	8.17
PL (error – atravesar)	2.40 (1.81)	3.25 (2.81)	0.52
PL (error – sin salida)	3 (1)	3.12 (2.35)	0.89
PL (error – despegar)	4.60 (5.94)	5 (3.38)	0.89

EAIP. Escala de agresión impulsiva/premeditada. EAN. Escala de amenazas a necesidades. BEST. Escala de evaluación de severidad del trastorno límite en el tiempo. BIS-11. Escala de impulsividad de Barrat. PL. Prueba de Laberintos.

9.2. Conducta agresiva impulsiva

No se observaron cambios en la intensidad de la CA entre los grupos (ver tabla 4 y figuras 1 a 3).

Tabla 4. Conducta agresiva impulsiva, premeditada y total en ambos grupos al inicio, 8ª sesión y final.

Conducta Agresiva	Grupo Control									Grupo EMTr									p
	Basal			Sesión 8			Final			Basal			Sesión 8			Final			
	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	
Impulsiva	59.4	6.5	3.8	44	13.5	5.9	48	13.7	5.6	53.1	9.4	3	37.8	13.2	4.7	37.6	11.9	4.4	0.76
Premeditada	34	11	3.6	33.6	11.2	4	30.2	11.6	3.8	37.5	5.8	2.8	29.5	7.4	3.2	30	6.1	3	0.08
Total	93.4	6.5	4.9	77.6	23.6	9.6	78.2	24.3	9.1	90.6	12.9	3.9	67.3	20.1	7.6	67.6	17.5	7.2	0.58

Figura 1. Cambio en la conducta agresiva impulsiva.

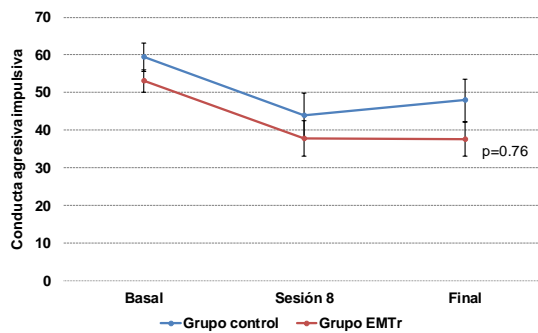


Figura 2. Cambio en la conducta agresiva premeditada.

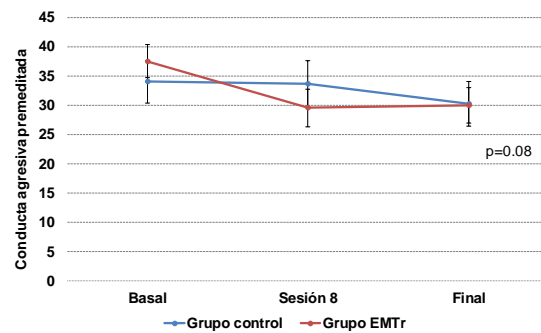
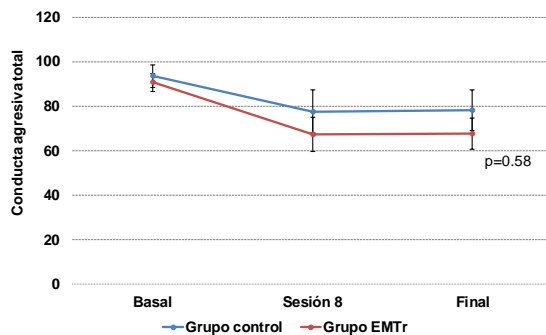


Figura 3. Cambio en la conducta agresiva total.



9.3. Percepción de rechazo

Con respecto a los sentimientos generados ante la exclusión social, en la tabla 5, y las figuras 4 y 5 se observa una reducción en estos, solamente en el grupo activo posterior al juego de pase de pelota en la fase de inclusión ($F=4.21$, $gl=1.59$, $p=0.04$).

Tabla 5. Percepción de rechazo en ambos grupos al inicio, 8ª sesión y final.

Percepción de rechazo	Grupo Control									Grupo EMTr									p
	Basal			Sesión 8			Final			Basal			Sesión 8			Final			
	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	
Inclusión	51	32.1	12.3	72.6	41.7	17.1	76.4	20.8	14.6	90.8	24.4	9.7	64	36.1	13.5	58	37.9	11.6	0.04
Exclusión	105.8	45.2	14.8	110	30.2	14.5	112	33	14.6	117.4	23.9	11.8	99.6	33.5	11.4	91.3	32.3	11.5	0.19

Figura 4. Cambio en la percepción de rechazo posterior a inclusión.

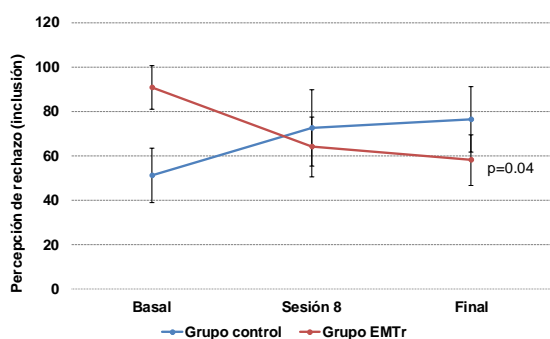
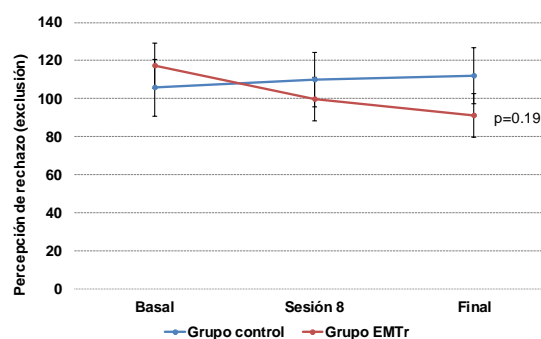


Figura 5. Cambio en la percepción de rechazo posterior a exclusión.



9.4. Gravedad de los síntomas del trastorno límite de la personalidad

Se observó una reducción en la intensidad de pensamientos y sentimientos del TLP (subescala A), así como una reducción en el total de los síntomas del TLP (BEST total) en el grupo EMTr, sin embargo, esta reducción solo presentó una tendencia hacia la significancia estadística ($F=3.22$, $gl=1.75$, $p=0.06$; $F=3.44$, $gl=1.61$, $p=0.06$, respectivamente) (ver tabla 6 y figuras 6 a 9).

Tabla 6. Síntomas del trastorno límite de la personalidad en ambos grupos al inicio, 8ª sesión y final.

Gravedad de los síntomas del TLP	Grupo Control									Grupo EMTr									p
	Basal			Sesión 8			Final			Basal			Sesión 8			Final			
	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	
Subescala A	31.2	2.9	1.39	25.5	11.1	4.27	28.2	4.9	3.47	31.3	3.2	1.09	16.9	8.6	3.38	18.5	9	2.74	0.06
Subescala B	12.2	2.9	1.51	9	3.7	1.3	9.6	2.4	1.06	10.3	3.6	1.19	5.4	2.4	1.03	5.9	2.4	0.84	0.57
Subescala C	8.6	1.1	0.63	9.2	0.4	0.64	8.8	1.3	0.74	10.1	1.6	0.51	12	1.8	0.5	12.5	1.9	0.59	0.09
Total	49.8	5.2	2.54	40	14.4	5.45	44	6	4.38	46.4	6.0	2.01	25.3	10.7	4.31	26.9	11.4	3.46	0.06

Figura 6. Cambio en los pensamientos y sentimientos (subescala A).

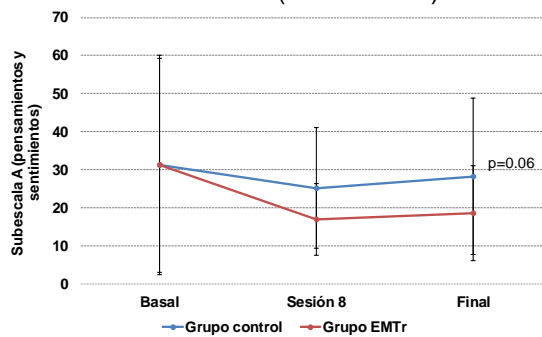


Figura 7. Cambio en la conducta negativa (subescala B).

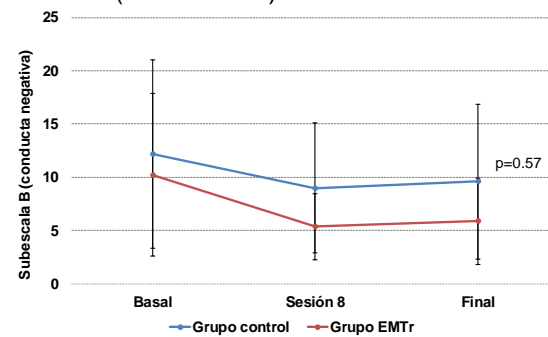


Figura 8. Cambio en la conducta positiva (subescala C).

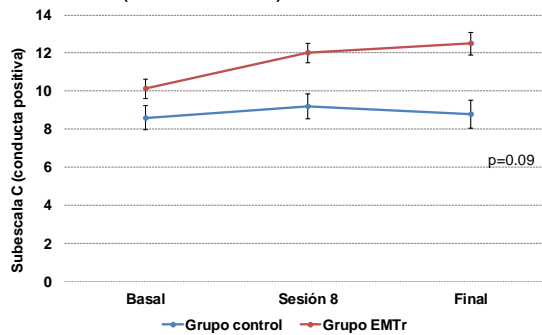
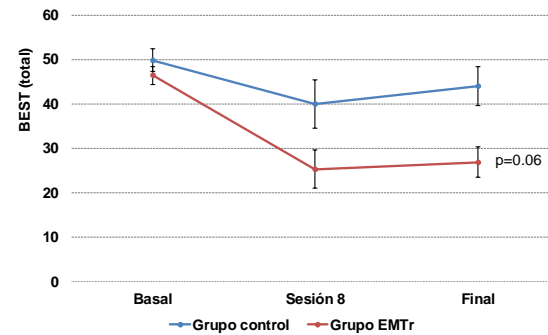


Figura 9. Cambio en la gravedad total de los síntomas de TLP.



9.5. Impulsividad

Se observa en la tabla 7, y las figuras 10 a 13 una reducción en el dominio cognitivo ($F=8.71$, $gl=1.74$, $p=0.03$) y la impulsividad total ($F=4.19$, $gl=1.70$, $p=0.03$) en el grupo EMTr.

Tabla 7. Impulsividad en ambos grupos al inicio, 8ª sesión y final.

Impulsividad	Grupo Control									Grupo EMTr									P
	Basal			Sesión 8			Final			Basal			Sesión 8			Final			
	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	
Cognitiva	16	1.9	1.23	14.4	2.6	1.55	16.4	2.4	1.72	16	3.2	0.97	11	3.9	1.23	9.9	4.5	1.36	0.03
Motora	14.4	3.2	1.85	16	3.8	1.77	16	3.7	2.17	14.5	4.6	1.46	13.1	4.1	1.40	12.3	5.4	1.71	0.29
No-planificación	14.4	2.1	1.59	14.6	2.3	1.35	14.6	2.4	1.87	16.8	4.2	1.26	14.3	3.4	1.07	13.4	4.9	1.48	0.28
Total	44.8	2.6	3.11	45	2.9	3.64	47	3.1	4.90	47.3	8.5	2.45	38.4	10	2.88	35.5	13.5	3.87	0.03

Figura 10. Cambio en el dominio cognitivo de la impulsividad.

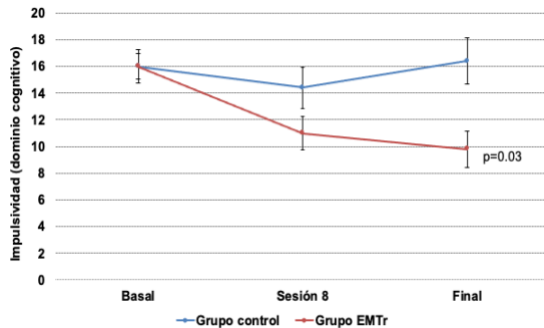


Figura 11. Cambio en el dominio motor de la impulsividad.

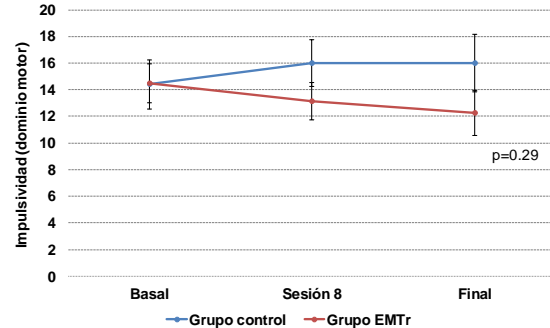


Figura 12. Cambio en el dominio de no planificación de la impulsividad.

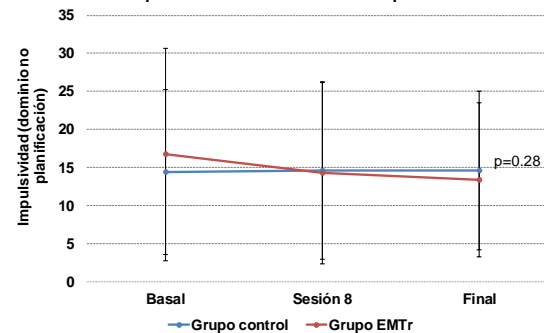
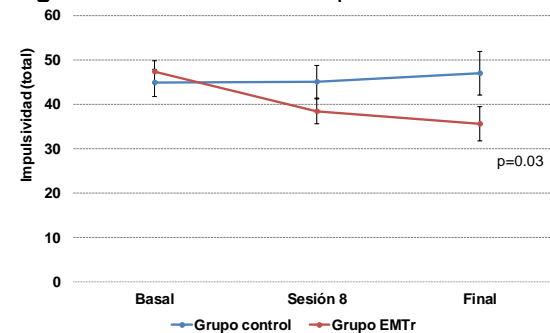


Figura 13. Cambio en la impulsividad total.



9.6. Planeación

Se observó una reducción de los puntajes de las variables de tiempo y errores por tocar, atravesar, sin salida y despegar, sin embargo, las diferencias entre grupos no alcanzaron significancia estadística (ver tabla 8 y figuras 14 a 18).

Tabla 8. Planeación en ambos grupos al inicio, 8ª sesión y final.

Planeación (errores)	Grupo Control									Grupo EMTr									P
	Basal			Sesión 8			Final			Basal			Sesión 8			Final			
	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	M	D.E.	E.E.	
Tiempo	250.3	55.9	22.8	207	72	32.7	283.5	105.9	39.2	164.7	38.3	18.6	160.5	61.4	26.7	138	56	32	0.15
Tocar	5.3	2.6	1.4	3.8	2.6	1.8	3.8	3.3	2.1	5.7	3	1.2	8.2	4	1.5	7.5	4.8	1.7	0.28
Atravesar	1.8	1.3	1.1	1.5	1.3	1.8	1.8	2.2	2.8	3.2	2.5	0.9	4	4.4	1.5	5.7	6.8	2.3	0.65
Sin salida	2.8	1	0.9	4.3	2.6	1.7	7	2.8	1.4	3.3	2.3	0.8	6	3.8	1.4	4.7	2.7	1.1	0.22
Despegar	5.8	6.2	2.4	2.3	2.6	0.9	5.5	7	2.2	4.2	3.5	1.9	1.5	1.4	0.8	0.8	1	1.8	0.43

Figura 14. Cambio en el tiempo.

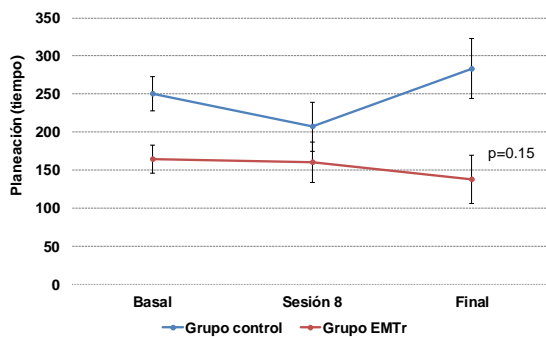


Figura 15. Cambio en el número de errores - tocar.

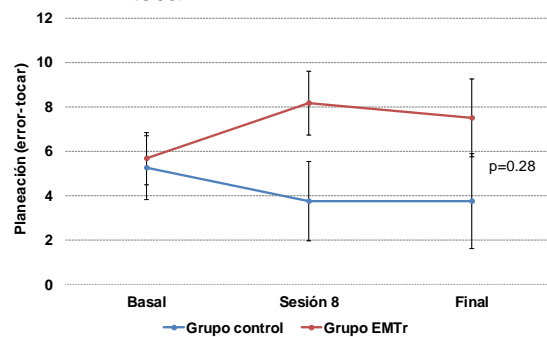


Figura 16. Cambio en el número de errores - atravesar.

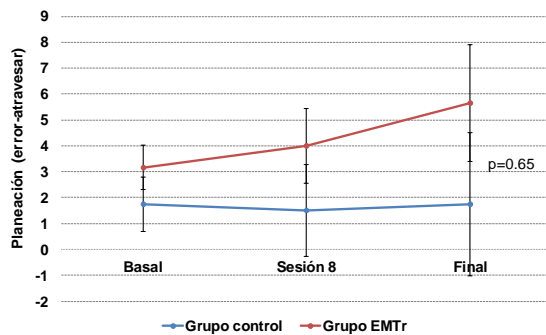


Figura 17. Cambio en el número de errores - sin salida.

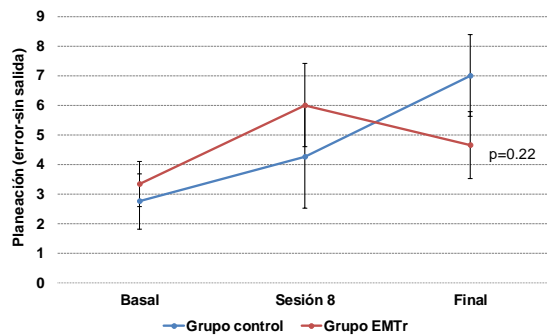
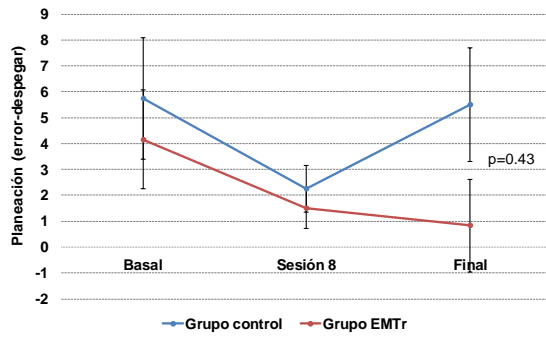


Figura 18. Cambio en el número de errores - despegar.



X. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue determinar si la EMTr de baja frecuencia (1Hz) aplicada sobre la CPFDL derecha tiene un efecto sobre la CAI, así como en otras variables clínicas y neuropsicológicas asociadas con este fenómeno en pacientes con diagnóstico principal de TLP. Los resultados mostraron que no existe una diferencia entre el grupo activo y control en cuanto a la intensidad de la CAI en pacientes con TLP. Este hallazgo es difícil de extrapolar con los resultados obtenidos de otras investigaciones ya que la mayoría de los estudios se han enfocado en la evaluación de variables relacionadas con la CAI en sujetos con TLP, sin la medición formal de esta. Síntomas como la impulsividad, la inestabilidad afectiva y el enojo han mostrado ser factores predisponentes para la aparición de CAI en sujetos con TLP y varias investigaciones han mostrado que la EMTr tiene un efecto reductor de estos (84, 85, 22, 86). Por un lado, nuestros resultados muestran que la EMTr de baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL derecha reduce la impulsividad en pacientes con TLP, sobre todo el dominio cognitivo. Ello es similar a lo observado en otras investigaciones en donde también se han utilizado protocolos de baja frecuencia (85) y con otros estudios en donde se han aplicado altas frecuencias sobre la CPFDL (85, 86, 87). Por otro lado, nuestros hallazgos no demostraron un efecto reductor de la gravedad de los síntomas del TLP, dentro de los cuales se encuentra la inestabilidad afectiva y el enojo, lo cual contrasta con lo reportado por otras investigaciones en donde se han utilizado bajas (85) y altas (85, 86) frecuencias sobre la CPFDL derecha e izquierda, respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, la alta sensibilidad al rechazo y la experiencia emocional negativa asociada con la exclusión social podrían funcionar como factores importantes para la aparición de CAI en sujetos con TLP. Nuestros resultados mostraron que a diferencia del grupo placebo, el grupo que recibió EMTr presentó una disminución de las emociones negativas asociadas con la exclusión social durante la fase de inclusión del juego de pase de pelota. Este resultado es difícil de comparar con los resultados de otros estudios debido a que

los reportes publicados al respecto son escasos. Recientemente, Fitzgibbon y cols. (2016) observaron que la EMTr de baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL izquierda incrementa la experiencia negativa de la exclusión social en sujetos control que presentan puntajes altos en el dominio de estrés personal del Índice de Reactividad Interpersonal (88, 89), dominio que ha sido correlacionado positivamente con el diagnóstico de TLP (132). Tomando en cuenta esto, así como los resultados obtenidos de nuestro estudio, podría sugerirse que la CPFDL derecha es una región blanco más apropiada para la reducción de las emociones negativas asociadas a la exclusión social en pacientes con TLP, tal como se planteó en el presente estudio. Por otro lado, la mayoría de los estudios que tratan de determinar cual es el efecto de la neuromodulación sobre la exclusión social y la CA, han utilizado protocolos con estimulación transcraneal de corriente directa (ETCD). La ETCD permite incrementar (estimulación anódica) o disminuir (estimulación catódica) la excitabilidad neuronal de la corteza mediante la aplicación de una corriente directa débil sobre el cráneo. En un estudio en donde se aplicó ETCD catódica (inhibitoria) sobre la CPFVL derecha se observó un incremento en la respuesta emocional negativa secundaria a la exclusión social (133). Estudios con diseño experimental han mostrado que la ETCD anódica (excitatoria) aplicada sobre la CPFVL derecha reduce la CA y las emociones negativas precipitadas por la exclusión social (134, 135). Estos resultados podrían sugerir que la CPFVL derecha tiene un papel importante en la modulación de la CA precipitada por la exclusión social, que la aplicación de protocolos excitatorios sobre esta región podría tener un efecto terapéutico positivo y, por tanto, podría representar un región blanco importante en pacientes con TLP. En ese sentido, en un estudio experimental realizado en sujetos sanos a quienes se les aplicó EMT simple sobre la CPFVL derecha mientras realizaban una tarea de percepción emocional a través de expresiones faciales, se observó que durante la estimulación placebo los sujetos presentaban mayor sensibilidad para la percepción de expresiones faciales de felicidad en comparación con las expresiones de enojo. Por el contrario, en los sujetos que recibieron EMT simple dicha diferencia no se presentó, sugiriendo que la disrupción de la CPFVL derecha

reduce la capacidad para diferenciar entre expresiones faciales de emociones negativas y positivas, un elemento importante en la experiencia de rechazo en paciente con TLP, ya que con frecuencia dichos pacientes presentan una alta sensibilidad a las señales ambientales de posible rechazo, incluyendo las expresiones faciales cargadas con afecto negativo (121).

El hecho de que solo se presentara una mejoría de la experiencia negativa ante el rechazo en la fase de inclusión y no en la de exclusión, es un hallazgo interesante que podría tener una importancia clínica. Los pacientes con TLP con frecuencia buscan involucrarse con personas de quienes esperan disponibilidad y validación constante, es decir, dentro de un contexto de alta inclusión social. Es dentro de tales circunstancias en donde frecuentemente se experimenta rechazo intenso. De hecho, existe evidencia de que la experiencia de rechazo en sujetos con TLP puede presentarse durante interacciones interpersonales carentes de señales concretas de rechazo e incluso, en situaciones de sobre inclusión social (59, 125). Aunque no se observaron diferencias en cuanto a la CAI y la inestabilidad afectiva, el efecto positivo en la reducción de las experiencias negativas asociadas con la exclusión social y en ese sentido, la utilización de EMTr en sujetos con TLP, podría tener un impacto importante en el funcionamiento social y laboral. La presencia de altos índices de síntomas de TLP se relacionan de manera indirecta con el número y el grado de satisfacción hacia los contactos sociales, incluyendo relaciones de pareja y de amistad, y esta relación está mediada por la SR, es decir, por la vulnerabilidad a experimentar exclusión social y los sentimientos negativos asociados a esta (141, 142). Por tanto, el efecto positivo al reducirse la experiencia negativa a la exclusión social podría reflejarse, inicialmente, de manera mas sutil en la satisfacción en las relaciones interpersonales. Desafortunadamente, estas variables no fueron consideradas y medidas en el presente estudio.

Los resultados observados en las pruebas de planeación contrastan con los obtenidos en otras investigaciones en donde se han reportado mejorías en el

desempeño de pruebas similares posterior a aplicación de EMTr sobre la CPFDL derecha. Sin embargo, los protocolos utilizados en dichas investigaciones fueron a través de estimulación theta continua (inhibición cortical) en sujetos control y de alta frecuencia en personas con diagnóstico de TLP (136, 22). Aunque no se presentó una diferencia con el grupo placebo, interesantemente, el grupo activo mostró un incremento en el número de errores cometidos durante la PL, específicamente en el número de errores por tocar y por atravesar paredes. Este hallazgo es similar a los observado en investigaciones con EMTr de baja frecuencia aplicada bilateralmente sobre la CPFDL, en donde se han observado reducciones en el desempeño en tareas de planeación en sujetos control (137). Así mismo, se ha reportado que la aplicación de EMTr de baja frecuencia sobre la CPFDL izquierda en controles sanos incrementa el número de errores y reduce la capacidad de planeación medido a través de la torre de Londres (138). Otro aspecto interesante es el hecho de haber encontrado una reducción en la impulsividad cognitiva (atencional) y total, y por otro lado una ausencia de efecto de la EMTr sobre la planeación, toda vez que se considera que los déficits en la planeación reflejan incrementos en la impulsividad (139). En un estudio en sujetos control para conocer la relación existente entre el control inhibitorio y la impulsividad se observó que los resultados de las pruebas de planeación medidos a través de la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, una prueba que ha sido correlacionado con la PL, eran mayormente explicados por el puntaje en el dominio motor de la impulsividad medido a través del BIS-11, es decir, que la impulsividad motora podría tener un rol más importante en comparación con los otros dos componentes de la impulsividad para explicar la planeación. Ello podría explicar por qué a pesar de observar mejoría en la impulsividad cognitiva o atencional, los pacientes con TLP continuaron presentando un desempeño pobre en las pruebas de planeación (143, 144). Por un lado, el BIS-11 es un instrumento de auto-reporte que valora el grado de impulsividad en un espacio de tiempo determinado y refleja la experiencia subjetiva del individuo. Por otro lado, los procedimientos de laboratorio como podría ser la PL son considerados procedimientos conductuales que valoran aspectos cognitivos dependientes de

estado (145). Tomando en cuenta que los sujetos en este estudio fueron expuestos a una experiencia de exclusión social, la cual genera estados efectivos negativos, podría pensarse que la paradoja observada en los resultados de impulsividad y planeación podría deberse a que el efecto reductor de la EMTr sobre la experiencia negativa ante el rechazo no es suficiente para modificar el funcionamiento cognitivo de sujetos cuya capacidad inhibitoria y de control es altamente dependiente del estado afectivo y que incluso, en situaciones en donde se experimentan bajas emociones negativas ante la exclusión social, los pacientes con TLP continúan presentando problemas importantes de planeación.

Finalmente, debe tomarse en cuenta que existen diversos factores que influyen dramáticamente en los resultados de un protocolo de EMTr y algunos de ellos son difíciles y posiblemente imposibles de controlar, como por ejemplo, el estado de activación neural inicial. Aunque otros factores como son la región blanco para estimulación, el tipo específico de protocolo y los parámetros empleados pueden ser manipulados y controlados, la comparación de resultados entre los protocolos EMTr en población con TLP es complicada. Por ejemplo, en una revisión de estudios de EMTr en sujetos con TLP se reportó que la reducción de síntomas del TLP se vuelve mayor ante un número mayor de sesiones de estimulación (15 vs 10 sesiones) (146). En el presente estudio se seleccionó un protocolo de 15 sesiones por lo que se esperaba tener un mayor efecto de la maniobra, lo cual no sucedió. Contrario a ello, Cailhol y cols. (2014) utilizaron protocolos consistentes en 10 sesiones y observaron reducciones de algunos síntomas del TLP. Sin embargo, el número total de pulsos por sesión en ese estudio fue de 2000 en contraste con el protocolo que nosotros empleamos en donde se aplicaron 1800 pulsos por sesión, lo cual podría sugerir que un mayor número de pulsos por sesión y no solo un número mayor de sesiones, podría tener un mayor efecto, sin embargo, otros estudios en donde se han aplicado 1500 pulsos por sesión también han demostrado mejoría de los síntomas del TLP, aunque estos no han sido controlados con placebo. Por otro lado, la mayor parte de la evidencia científica ha respaldado la asociación entre la sintomatología del

TLP y la presencia de una disfunción en la región prefrontal dorsolateral por lo que la mayoría de las investigaciones han seleccionado esta región como blanco de la EMTr. A pesar de esto, algunos protocolos con resultados similares han empleado altas frecuencias sobre la CPFDL izquierda y viceversa, y otros han utilizado altas frecuencias sobre la CPFDL derecha (22, 85, 86). Por tanto, es complicado unificar todos los resultados para establecer los parámetros de un protocolo de neuroestimulación definitivo. Además, se ha sugerido que la EMTr podría afectar regiones neurales distantes a la zona blanco debido a la propagación del estímulo a través de vías neuroanatómicas y por tanto, el efecto de un protocolo específico podría tener una gran variedad de efectos determinados por la conectividad funcional de la región estimulada (147).

XI. LIMITACIONES

Deben considerarse algunas limitaciones en el presente estudio. Principalmente, el tamaño de muestra tan pequeño pudo tener un efecto importante en nuestros resultados y contribuir en las diferencias en cuanto a lo mostrado por otras investigaciones en EMTr y TLP. Una dificultad importante para el desarrollo de ensayos clínicos utilizando EMTr es el cegamiento, sobretodo cuando las condiciones para el placebo involucran la rotación de la bobina de estimulación. Los pacientes que reciben estimulación pueden experimentar algunas sensaciones en el cuero cabelludo, y esta sensación puede incrementar la sospecha de que fueron asignados al grupo experimental provocando un efecto placebo importante (150).

XII. CONCLUSIONES

La aplicación de 15 sesiones de EMTr a 1 Hz sobre la CPFDL derecha reduce la experiencia negativa a la exclusión social y la impulsividad en sujetos con diagnóstico de TLP. Aunque no se presentaron diferencias en cuanto a la CAI, la gravedad de los síntomas del TLP y la planeación, los resultados observados

sugieren que la EMTr de baja frecuencia podría representar una herramienta terapéutica importante para el control de algunos síntomas nucleares del TLP. Investigaciones futuras al respecto del efecto terapéutico de la EMTr sobre la experiencia de rechazo en sujetos con TLP podrían incluir mediciones de la calidad de las relaciones y el posible cambio en estas cuando se presenta una menor intensidad de la experiencia de exclusión. Esto podría ofrecernos mayor información al respecto del impacto que el tratamiento con EMTr podría tener en el grado de funcionamiento interpersonal y laboral en pacientes con TLP.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grant, B.F., Chou, S.P., Goldstein, R.B., & al. (2008). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 69, 533–45.
2. Lieb, K., Zanarini, M.C., Schmahl, C.H., Linehan, M.M., & Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *The Lancet*, 364, 453–461.
3. Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A.S., & Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *The Lancet*, 377, 74–84.
4. Clarkin, J.F., Posner, M. (2005). Defining the mechanisms of borderline personality disorder. *Psychopathology*, 38, 56–63.
5. Links, P.S., Heslegrave, R., van Reekum, R. (1999). Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder. *J Personal Disord*, 13, 1–9.
6. Berlin, H.A., Rolls, E.T., & Iversen, S.D. (2005). Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 162, 2360–2373.
7. Pérez-Rodríguez, M.M., Hazlett, E.A., Rich, E.L., Ripoll, L.H., & al. (2012). Striatal Activity in Borderline Personality Disorder with Comorbid Intermittent Explosive Disorder: Sex Differences. *J Psychiatr Res*, 46, 797–804.
8. Skodol, A., E., Siever, L.J., Livesley, W., J., Gunderson, J.G., Pfohl, B., & Widiger, T.A. (2002). The borderline diagnosis II: Biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*, 51,951–963.
9. Tebartzvan, E., Hesslinger, B.,Thiel, T.,Geiger, E., Haegele, K.,Lemieux, L., & al. (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: A volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 54, 163–171.
10. Juengling, F. D., Schmahl, C., Hesslinger, B., Ebert, D., Bremner, J.D., Gostomzyk, J., & al. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 37, 109 –115.
11. Barnow, S., Völker, K. A., Möller, B., Freyberger, H. J., Spitzer, C., Grabe, H. J., & Daskalakis, Z. J. (2009). Neurophysiological correlates of borderline personality disorder: a transcranial magnetic stimulation study. *Biological Psychiatry*, 65(4), 313-318.
12. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, (5th ed.). (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association.

13. Critchfield, K. L., Levy, K. N., Clarkin, J. F., & Kernberg, O. F. (2008). The relational context of aggression in borderline personality disorder: Using adult attachment style to predict forms of hostility. *Journal of Clinical Psychology, 64*(1), 67-82.
14. Coccaro, E.F., Sripada, C.S., Yanowitch, R.N., & Phan, K.L. (2011). Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biological Psychiatry, 69*, 1153–1159.
15. Morandotti, N., Dima, D., Jogia, J., Frangou, S., Sala, M., De Vidovich, G. Z., ... & Brambilla, P. (2013). Childhood abuse is associated with structural impairment in the ventrolateral prefrontal cortex and aggressiveness in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 213*(1), 18-23.
16. Lieb, K., Völlm, B., Rucker, G., Timmer, A., & Stoffers, J. M. (2010). Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry, 196*(1), 4-12.
17. George, M. S., Raman, R., Benedek, D. M., Pelic, C. G., Grammer, G. G., Stokes, K. T., ... & Stein, M. B. (2014). A two-site pilot randomized 3-day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain stimulation, 7*(3), 421-431.
18. Moser, D. J., Jorge, R. E., Manes, F., Paradiso, S., Benjamin, M. L., & Robinson, R. G. (2002). Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology, 58*(8), 1288-1290.
19. Ouellet, J., McGirr, A., Van den Eynde, F., Jollant, F., Lepage, M., & Berlim, M. T. (2015). Enhancing decision-making and cognitive impulse control with transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over the orbitofrontal cortex (OFC): A randomized and sham-controlled exploratory study. *Journal of Psychiatric Research, 69*, 27-34.
20. Zelaya Vásquez, R. M., Saracco-Álvarez, R. A., & González Olvera, J. (2010). Estimulación magnética transcraneal para síntomas negativos en la esquizofrenia: una revisión. *Salud mental, 33*(2), 169-178.
21. Reis, J., Robertson, E. M., Krakauer, J. W., Rothwell, J., Marshall, L., Gerloff, C., ... & Cohen, L. G. (2008). Consensus: Can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation?. *Brain stimulation, 1*(4), 363-369.
22. Cailhol, L., Roussignol, B., Klein, R., Bousquet, B., Simonetta-Moreau, M., Schmitt, L., ... & Birmes, P. (2014). Borderline personality disorder and rTMS: A pilot trial. *Psychiatry research, 216*(1), 155-157.
23. Malone, R.P., Delaney, M.A., Luebbert, J.F. & al. (2000). A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry, 57*(7), 649–54.

24. Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429-442.
25. Blair, R.J. (2004). The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn*, 55,198–208
26. Meloy, J.R. (2006). Empirical basis and forensic application of affective and predatory violence. *Aust N Z J Psychiatry*, 40, 539– 547.
27. Barratt, E.S. (2003). Felthous AR: Impulsive versus premeditated aggression: implications for mens rea decisions. *Behav Sci Law*, 21, 619–630
28. Martín-Blanco, A., Ferrer, M., Soler, J., Salazar, J., Vega, D., Andi3n, O., ... & Pascual, J. C. (2014). Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*, 57, 34-40.
29. Seroczynski, A.D., Bergeman, C.S., Coccaro, E.F. (1999). Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment? *Psychiatry Res* 1999, 86, 41–57.
30. Coccaro, E.F., Bergeman, C.S., Kavoussi, R.J., Seroczynski, A.D. (1997). Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss- Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry*, 41, 273–284.
31. Moffitt, T.E. (2005). The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: gene-environment interplay in antisocial behaviors. *Psychol Bull*, 131, 533–554.
32. Marks, D.J., Miller, S.R., Schulz, K.P., Newcorn, J.H., Halperin, J.M. (2007). The interaction of psychosocial adversity and biological risk in childhood aggression. *Psychiatry Res*, 151, 221–230.
33. Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W., Taylor, A., Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851–854.
34. Swann, A.C. (2003). Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *J Clin Psychiatry*, 64 (4), 26–35.
35. Palacios-Ortiz, J.D., Zapata-Ospina, J.P. (2015). Trastorno Explosivo Intermitente. En de la Pe3a, F., *Psicopatolog3a B3sica de Ni3os y Adolescentes* (pp. 172-184). M3xico, D.F., Asociaci3n Psiqui3trica Mexicana.
36. Hollander, E., Tracy, K. A., Swann, A. C., Coccaro, E. F., McElroy, S. L., Wozniak, P., ... & Nemeroff, C. B. (2003). Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28(6), 1186-1197.
37. Lopez-lbor, J. J., L3pez-lbor, M. I., & Pastrana, J. I. (2008). Transcranial magnetic stimulation. *Current opinion in psychiatry*, 21(6), 640-644.
38. Skodol, A.E., Gunderson, J.G., McGlashan, T.H. et al. (2002). Functional

- impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *Am J Psychiatry*, 159: 276–83.
39. Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York, USA: Academic Press.
 40. Williams, K. D., & Jarvis, B. (2006). Cyberball: A program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behavior Research Methods*, 38, 174–180.
 41. Lawrence, K. A., Allen, J. S., & Chanen, A. M. (2010). Impulsivity in borderline personality disorder: reward-based decision-making and its relationship to emotional distress. *Journal of personality disorders*, 24(6), 785.
 42. Campo-Arias, A., Díaz-Martínez, L. A., & Barros-Bermúdez, J. A. (2008). Consistencia interna del cuestionario autoadministrado de la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje II del DSM-IV. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 37(3), 378-384.
 43. Hartgerink, C. H., van Beest, I., Wicherts, J. M., & Williams, K. D. (2015). The ordinal effects of ostracism: A meta-analysis of 120 Cyberball studies. *PloS one*, 10(5), e0127002.
 44. Nelson, R. J., & Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 536-546.
 45. DeWall, C. N., Anderson, C. A., & Bushman, B. J. (2011). The general aggression model: theoretical extensions to violence. *Psychology of Violence*, 1(3), 245.
 46. Weinshenker, N. J., & Siegel, A. (2002). Bimodal classification of aggression: affective defense and predatory attack. *Aggression and Violent Behavior*, 7(3), 237-250.
 47. Ito, M., Okazaki, M., Takahashi, S., Muramatsu, R., Kato, M., & Onuma, T. (2007). Subacute postictal aggression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 10(4), 611-614.
 48. Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *science*, 289(5479), 591-594.
 49. Narayan, V. M., Narr, K. L., Kumari, V., Woods, R. P., Thompson, P. M., Toga, A. W., & Sharma, T. (2007). Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*.
 50. Raine, A., Ishikawa, S. S., Arce, E., Lencz, T., Knuth, K. H., Bihrlé, S., ... & Colletti, P. (2004). Hippocampal structural asymmetry in unsuccessful psychopaths. *Biological psychiatry*, 55(2), 185-191.
 51. New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., Mitelman, S. A., Newmark, R., ... & Siever, L. J. (2007). Amygdala–prefrontal disconnection

- in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1629-1640.
52. Viding, E., Frick, P. J., & Plomin, R. (2007). Aetiology of the relationship between callous–unemotional traits and conduct problems in childhood. *The British Journal of Psychiatry*, 190(49), s33-s38.
 53. Raine, A. (2002). Annotation: The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(4), 417-434.
 54. Verona, E., Joiner, T.E., Johnson, F., & Bender, T. W. (2006). Gender specific gene–environment interactions on laboratory-assessed aggression. *Biological psychology*, 71(1), 33-41.
 55. Skodol, A.E., Gunderson, J.G., Pfohl, B., Widiger, T.A., Livesley, W.J., Siever, L.J. (2002). The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry*, 51: 936–50.
 56. Grilo, C. M., Becker, D. F., Anez, L. M., & McGlashan, T. H. (2004). Diagnostic efficiency of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: an evaluation in Hispanic men and women with substance use disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(1), 126.
 57. Distel, M. A., Willemsen, G., Ligthart, L., Derom, C. A., Martin, N. G., Neale, M. C., ... & Boomsma, D. I. (2010). Genetic covariance structure of the four main features of borderline personality disorder. *Journal of personality disorders*, 24(4), 427.
 58. Winograd, G., Cohen, P., & Chen, H. (2008). Adolescent borderline symptoms in the community: prognosis for functioning over 20 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(9), 933-941.
 59. Gunderson, J. G. (2011). Borderline personality disorder. *New England Journal of Medicine*, 364(21), 2037-2042.
 60. Pascual, J. C., Soler, J., Barrachina, J., Campins, M. J., Alvarez, E., Pérez, V., ... & Baiget, M. (2008). Failure to detect an association between the serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*, 42(1), 87-88.
 61. Ni, X., Chan, D., Chan, K., McMMain, S., & Kennedy, J. L. (2009). Serotonin genes and gene–gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(1), 128-133.
 62. New, A. S., Goodman, M., Triebwasser, J., & Siever, L. J. (2008). Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 31(3), 441-461.

63. Zanarini, M. C., Yong, L., Frankenburg, F. R., Hennen, J., Reich, D. B., Marino, M. F., & Vujanovic, A. A. (2002). Severity of reported childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(6), 381-387.
64. Lenzenweger, M. F., Lane, M. C., Loranger, A. W., & Kessler, R. C. (2007). DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological psychiatry*, 62(6), 553-564.
65. Lewis, K. L., & Grenyer, B. F. (2009). Borderline personality or complex posttraumatic stress disorder? An update on the controversy. *Harvard review of psychiatry*, 17(5), 322-328.
66. Oldham, J. M. (2006). Borderline personality disorder and suicidality. *American Journal of Psychiatry*, 163(1): 20-26.
67. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, et al. Tenyear course of borderline personality disorder: psychopathology and function: from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Arch Gen Psychiatry* 2011 April 4 (Epub ahead of print).
68. Massion AO, Dyck IR, Shea MT, Phillips KA, Warshaw MG, Keller MB. Personality disorders and time to remission in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:434-40.
69. Lenzenweger, M. F., Clarkin, J. F., Kernberg, O. F., & Foelsch, P. A. (2001). The Inventory of Personality Organization: psychometric properties, factorial composition, and criterion relations with affect, aggressive dyscontrol, psychosis proneness, and self-domains in a nonclinical sample. *Psychological Assessment*, 13(4), 577.
70. Critchfield, K. L., Levy, K. N., & Clarkin, J. F. (2004). The relationship between impulsivity, aggression, and impulsive-aggression in borderline personality disorder: an empirical analysis of self-report measures. *Journal of Personality Disorders*, 18(6), 555.
71. Bettencourt, B., Talley, A., Benjamin, A. J., & Valentine, J. (2006). Personality and aggressive behavior under provoking and neutral conditions: a meta-analytic review. *Psychological bulletin*, 132(5), 751.
72. de Aquino Ferreira, L. F., Pereira, F. H. Q., Benevides, A. M. L. N., & Melo, M. C. A. (2018). Borderline personality disorder and sexual abuse: a systematic review. *Psychiatry research*, 262, 70-77.
73. Goodman, M., & New, A. (2000). Impulsive Aggression in Borderline Personality Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 2, 56-61.
74. Oquendo, M. A., & Mann, J. J. (2000). The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(1), 11-25.
75. Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J., Kelly, T. M., &

- Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 123(3), 153-163.
76. Nickel, M. K., Nickel, C., Mitterlehner, F. O., Tritt, K., Lahmann, C., Leiberich, P. K., ... & Loew, T. H. (2004). Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(11), 1515-1519.
 77. Lane, S. D., Kjome, K. L., & Moeller, F. G. (2011). Neuropsychiatry of aggression. *Neurologic clinics*, 29(1), 49-64.
 78. Panksepp, J., & Zellner, M. R. (2004). Towards a neurobiologically based unified theory of aggression. *Revue internationale de psychologie sociale*; 17, 37-62.
 79. Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Hall, J., & al. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*; 26(3), 321–52.
 80. Grafman, J., Schwab, K., Warden, D., & al. (1996). Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*; 46(5): 1231–8.
 81. Damasio, A.R. (1996) The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 351(1346), 1413–20.
 82. Kumar, A., Schapiro, M.B., Haxby, J.V., & et al. Cerebral metabolic and cognitive studies in dementia with frontal lobe behavioral features. *J Psychiatr Res*; 24(2), 97–109.
 83. Tonkonogy, J.M. (1991). Violence and temporal lobe lesion: head CT and MRI data. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 3, 189–96.
 84. Mancke, F., Herpertz, S. C., & Bertsch, K. (2015). Aggression in borderline personality disorder: A multidimensional model. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 6(3), 278.
 85. Reyes-López, J., Ricardo-Garcell, J., Armas-Castañeda, G., García-Anaya, M., Montis, A. D., González-Olvera, J. J., & Pellicer, F. (2018). Clinical improvement in patients with borderline personality disorder after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: preliminary results. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 40(1), 97-104.
 86. Arbabi, M., Hafizi, S., Ansari, S., Oghabian, M. A., & Hasani, N. (2013). High frequency TMS for the management of Borderline Personality Disorder: a case report. *Asian journal of psychiatry*, 6(6), 614-617.

87. Gundogmus, I., Ornek, B. Y., & Altinyay, N. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Borderline Personality Disorder Symptoms: A Case Report.
88. Fitzgibbon, B. M., Kirkovski, M., Bailey, N. W., Thomson, R. H., Eisenberger, N., Enticott, P. G., & Fitzgerald, P. B. (2016). Low-frequency brain stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex increases the negative impact of social exclusion among those high in personal distress. *Social neuroscience*, 12(3), 237-241.
89. Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
90. Látalová, K., & Praško, J. (2010). Aggression in borderline personality disorder. *Psychiatric quarterly*, 81(3), 239-251.
91. Clarkin, J. F., Levy, K. N., Lenzenweger, M. F., & Kernberg, O. F. (2007). Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *American Journal of Psychiatry*.
92. Lawrence, K. A., Chanen, A. M., & Allen, J. S. (2011). The effect of ostracism upon mood in youth with borderline personality disorder. *Journal of personality disorders*, 25(5), 702-714.
93. Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150.
94. Triggs, W. J. & al. (1999). Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol. Psychiatry*; 45, 1440–1446.
95. Sala, M., Caverzasi, E., Lazzaretti, M., Morandotti, N., De Vidovich, G., Marraffini, E., Gambini, F., Isola, M., De Bona, M., Rambaldelli, G. (2011). Dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus sustain impulsivity and aggressiveness in borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders*; 131, (1)3: 417–421.
96. Arbabi, M., Hafizi, S., Ansari, S., Oghabian, M. A., & Hasani, N. (2013). High frequency TMS for the management of Borderline Personality Disorder: a case report. *Asian journal of psychiatry*, 6(6), 614-617.
97. Barrachina, J., Soler, J., Campins, M.J., Tejero, A., Pascual, J.C., Álvarez, E., & al. (2004). Validación de la versión española de la Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R) Y1, *Actas Españolas de Psiquiatría*, 293.
98. González-Cantú H. Estudio de traducción y validez de la Diagnostic Interview for Borderline-Revised (DIB-R). México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 1995.

99. Romans, L., Fresán, A., Senties, H., Sarmiento, E., Berlanga, C., Robles-García, R., & Tovilla-Zarate, C. A. (2015). Validation of the Impulsive/Premeditated Aggression Scale in Mexican psychiatric patients. *Nordic journal of psychiatry*, 69(5), 397-402.
100. Felthous, A. R., Weaver, D., Evans, R., Braik, S., Stanford, M. S., Johnson, R., ... & Barratt, E. (2009). Assessment of Impulsive Aggression in Patients with Severe Mental Disorders and Demonstrated Violence: Inter-Rater Reliability of Rating Instrument. *Journal of forensic sciences*, 54(6), 1470-1474.
101. Stanford, M. S., Houston, R. J., Mathias, C. W., Villemarette-Pittman, N. R., Helfritz, L. E., & Conklin, S. M. (2003). Characterizing aggressive behavior. *Assessment*, 10(2), 183-190.
102. Flores, L. J. C., Ostrosky-Solís, F., & Lozano, A. (2008). Batería de funciones frontales y ejecutivas. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 141-158.
103. Marino, J. C., Fernández, A. L., & Alderete, A. M. (2001). Valores normativos y validez conceptual del test de laberintos de Porteus en una muestra de adultos argentinos. *Revista Neurológica Argentina*, 26(3), 102-107.
104. Bobes, J., Gutierrez, M., Palao, D., Ferrando, L., Gibert-Rahola, J., & Lecrubier, Y. (1997). Validez del MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) en tres centros de AP en España. *Psqi Biol*, 4(2), 79.
105. Frankenburg, F.R., Zanarini, M.C. (2006). Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients. *J Pers Disord*, 20, 71-80.
106. Pascual-Leone, A., & Tormos-Muñoz, J. M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol*, 46(Supl 1), S3-10.
107. Chen, J., Zhou, C., Wu, B., Wang, Y., Li, Q., Wei, Y., ... & Xie, P. (2013). Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry research*, 210(3), 1260-1264.
108. Dinn, W.M., Harris, C.L., Aycicegi, A., Greene, P.B., Kirkley, S.M., Reilly, C. (2004). Neurocognitive function in borderline personality disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 329– 341.
109. Bazanis, E., Rogers, R.D., Dowson, J.H., Taylor, P., Meux, C., Staley, C., Nevinson-Andrews, D., Taylor, C., Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (2002). Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 32, 1395– 1405.
110. O'Leary, K.M., Brouwers, P., Gardner, D.L., Cowdry, R.W. (1991). Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder.

- American Journal of Psychiatry*, 148, 106–111.
111. Ruocco, A. C. (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry research*, 137(3), 191-202.
 112. Posner, M.I., Rothbart, M.K., Vizueta, N., Levy, K.N., Evans, D.E., Thomas, K.M., Clarkin, J.F. (2002). Attentional mechanisms of borderline personality disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99,16366– 16370.
 113. Dell’Osso, B., Berlin, H., Serati, M., & Altamura, A. C. (2010). Neuropsychobiological aspects, comorbidity patterns and dimensional models in borderline personality disorder. *Neuropsychobiology*, 61(4), 169-179.
 114. Berlin, H.A., Rolls, E. T., Iversen, S, D. (2005). BPD, impulsivity, and the OFC. *Am J Psychiatry*, 162: 2360–2373.
 115. Van Reekum, R. (1993). Acquired and developmental brain dysfunction in borderline personality disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie*.
 116. Wagner, A. W., & Linehan, M. M. (1999). Facial expression recognition ability among women with borderline personality disorder: Implications for emotion regulation?. *Journal of personality disorders*, 13(4), 329.
 117. Levine, D., Marziali, E., & Hood, J. (1997). Emotion processing in borderline personality disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 185(4), 240-246.
 118. Staebler, K., Helbing, E., Rosenbach, C., & Renneberg, B. (2011). Rejection sensitivity and borderline personality disorder. *Clinical psychology & psychotherapy*, 18(4), 275-283.
 119. Downey, G., Freitas, A. L., Michaelis, B., & Khouri, H. (2004). The selffulfilling prophecy in close relationships: Rejection sensitivity and rejection by romantic partners. In H.T. Reis, & C.E. Rusbult (Eds), *Close relationships: Key readings*. (pp. 435–455). London: Taylor & Francis.
 120. Lazarus, S. A., Southward, M. W., & Cheavens, J. S. (2016). Do borderline personality disorder features and rejection sensitivity predict social network outcomes over time?. *Personality and Individual Differences*.
 121. Miano, A., Fertuck, E. A., Arntz, A., & Stanley, B. (2013). Rejection sensitivity is a mediator between borderline personality disorder features and facial trust appraisal. *Journal of personality disorders*, 27(4), 442.
 122. Ayduk, Ö., Zayas, V., Downey, G., Cole, A. B., Shoda, Y., & Mischel, W. (2008). Rejection sensitivity and executive control: Joint predictors of borderline personality features. *Journal of Research in Personality*, 42(1), 151-168.
 123. Berenson, K. R., Downey, G., Rafaeli, E., Coifman, K. G., & Paquin, N. L.

- (2011). The rejection–rage contingency in borderline personality disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(3), 681.
124. Leary, M. R., Twenge, J. M., & Quinlivan, E. (2006). Interpersonal rejection as a determinant of anger and aggression. *Personality and Social Psychology Review*, 10(2), 111-132.
 125. De Panfilis, C., Riva, P., Preti, E., Cabrino, C., & Marchesi, C. (2015). When social inclusion is not enough: implicit expectations of extreme inclusion in borderline personality disorder. *Personal Disord*, 6(4), 301-9.
 126. Williams K.D. (2009). Ostracism: a temporal need-threat model. *Adv Exp Soc Psychol*, 41, 275-314.
 127. Oquendo, M.A., Baca-Garcia, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V., Mann, J.J. (2001) Spanish adaptation of the Barratt impulsiveness scale (BIS-11). *Eur Psychiatry*, 15(3):147-55.
 128. Pfohl, B., Blum, N., St. John, D., McCormick, B., Allen, J., & Black, D. W. (2009). Reliability and validity of the Borderline Evaluation of Severity Over Time (BEST): A self-rated scale to measure severity and change in persons with borderline personality disorder. *Journal of personality disorders*, 23(3), 281-293.
 129. American Psychiatric Association. (2001). Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*; 158 (suppl 10): 1–52.
 130. Silk, K.R., Faurino, L. (2012). Psychopharmacology of personality disorders (pp.712-726). In *The Oxford Handbook of Personality Disorders*. Widiger, T. London, England, Oxford University Press.
 131. Flores Lázaro, J. C., Ostrosky-Solís, F., & Lozano Gutiérrez, A. (2012). BANFE: Bateria neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales. *México, DF: Manual Moderno*.
 132. Dittrich, K; Bermpohl, F; Kluczniok, D; Hindi Attar, C; Jaite, C; Fuchs, A; Neukel, S; Herpertz, SC; Brunner, R; Winter, SM; Lehmkuhl, U; Roepke, S; Kaess, Michael; Heim, C; Boedeker, K (2 July 2019). *Alterations of empathy in mothers with early life maltreatment, depression and Borderline Personality Disorder and their effects on child psychopathology (Unpublished)*. In: 18th International Congress of the European Society for Child and Adolescent Psychiatry. Vienna, Austria. 30.06.2019 - 02.07.2019.
 133. Riva, P., Romero Lauro, L. J., Vergallito, A., DeWall, C. N., & Bushman, B. J. (2015). Electrified emotions: Modulatory effects of transcranial direct stimulation on negative emotional reactions to social exclusion. *Social neuroscience*, 10(1), 46-54.
 134. Riva, P., Romero Lauro, L. J., DeWall, C. N., Chester, D. S., & Bushman, B. J. (2014). Reducing aggressive responses to social exclusion using

- transcranial direct current stimulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(3), 352-356.
135. He, Z., Lin, Y., Xia, L., Liu, Z., Zhang, D., & Elliott, R. (2018). Critical role of the right VLPFC in emotional regulation of social exclusion: a tDCS study. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(4), 357-366.
 136. Kaller, C. P., Heinze, K., Frenkel, A., Läppchen, C. H., Unterrainer, J. M., Weiller, C., ... & Rahm, B. (2013). Differential impact of continuous theta-burst stimulation over left and right DLPFC on planning. *Human brain mapping*, 34(1), 36-51.
 137. Basso, D., Lotze, M., Vitale, L., Ferreri, F., Bisiacchi, P., Belardinelli, M. O., ... & Birbaumer, N. (2006). The role of prefrontal cortex in visuo-spatial planning: a repetitive TMS study. *Experimental Brain Research*, 171(3), 411.
 138. van den Heuvel, O. A., Van Gorsel, H. C., Veltman, D. J., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Impairment of executive performance after transcranial magnetic modulation of the left dorsal frontal-striatal circuit. *Human brain mapping*, 34(2), 347-355.
 139. Brevet-Aeby, C., Brunelin, J., Iceta, S., Padovan, C., & Poulet, E. (2016). Prefrontal cortex and impulsivity: Interest of noninvasive brain stimulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71, 112-134.
 140. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, revised text, (4th ed.). (DSM-IV-TR). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
 141. Zielinski, M. J., & Veilleux, J. C. (2014). Examining the relation between borderline personality features and social support: The mediating role of rejection sensitivity. *Personality and Individual Differences*, 70, 235-238.
 142. Lazarus, S. A., Southward, M. W., & Cheavens, J. S. (2016). Do borderline personality disorder features and rejection sensitivity predict social network outcomes over time?. *Personality and Individual Differences*, 100, 62-67.
 143. Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and individual differences*, 47(5), 385-395.
 144. Cheung, A. M., Mitsis, E. M., & Halperin, J. M. (2004). The relationship of behavioral inhibition to executive functions in young adults. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 26(3), 393-404.
 145. Dougherty, D. M., Bjork, J. M., Andrew Harper, R., Marsh, D. M., Gerard Moeller, F., Mathias, C. W., & Swann, A. C. (2003). Behavioral impulsivity paradigms: a comparison in hospitalized adolescents with disruptive behavior disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(8), 1145-1157.
 146. Rachid, F. (2019). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of a Difficult to Treat Condition, Borderline Personality

- Disorder. *Journal of Psychiatric Practice*, 25(1), 14-21.
147. Rubens, M. T., & Zanto, T. P. (2012). Parameterization of transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*, 107, 1257-1259.
148. Golier, J. A., Yehuda, R., Bierer, L. M., Mitropoulou, V., New, A. S., Schmeidler, J., ... & Siever, L. J. (2003). The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic stress disorder and traumatic events. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 2018-2024.
149. Scott, L. N., Stepp, S. D., & Pilkonis, P. A. (2014). Prospective Associations Between Features of Borderline Personality Disorder, Emotion Dysregulation, and Aggression. *Personality disorders*, 5(3), 278.
150. Aleman, A. (2013). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 11(2), 53.