



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA "RAMÓN DE LA FUENTE"
PSIQUIATRIA**

Evaluación de la cognición social, conectividad cerebral y los niveles de maltrato infantil en pacientes con trastorno límite de la personalidad

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta:

Xochitl Duque Alarcón

Dirección

Dr. Francisco Pellicer Graham

Instituto Nacional de Psiquiatria "Ramón de la Fuente"

Comité tutor

Dr. Carlos Cruz Sabas

Instituto Nacional de Psiquiatria "Ramón de la Fuente"

Dr. Jorge Julio Gonzalez Olvera

CONADIC

MÉXICO, CD. MX. ABRIL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TABLE OF CONTENTS

1. <i>Introducción: Trastorno Límite de la Personalidad.</i>	4
2. <i>Cognición social</i>	7
2.1 Evaluación de la cognición social	9
2.2 Cognición social y Trastorno límite de la personalidad.	10
3.- <i>Neurobiología del Trastorno límite de la personalidad</i>	12
3.1 Neurobiología de la cognición social en trastorno límite de la personalidad.....	15
3.2 Conectividad funcional en estado basal en TLP.....	18
4. <i>Etiología del Trastorno límite de la Personalidad.</i>	24
4.1 Maltrato Infantil y desarrollo cerebral.....	25
5.- <i>Planteamiento del problema</i>	27
5.1 Justificación.....	28
5.2 .-Pregunta de investigación	29
5.3 Objetivos.....	29
5.4 Hipótesis	30
6. <i>Material y métodos</i>	31
6.1 Tipo de estudio	31
6.2 Población en estudio.....	31
6.3 Instrumentos de medición.....	32
6.4 Cálculo de Muestra	38
6.5 Imagen Cerebral	38
6.6 Análisis estadístico	42
7. <i>Resultados</i>	44
7.1 Variables Sociodemográficas y Clínicas.....	44
7.2 Comparación entre grupos variables Sociodemográficas y Clínicas.	45
7.3 Efecto del Maltrato Infantil Sobre las Variables Clínicas.....	48
7.4 Análisis de Neuroimagen Funcional	50
8. <i>Discusión</i>	55
9. <i>Conclusión</i>	63
10 <i>Limitaciones del estudio</i>	64
11. <i>Consideraciones éticas</i>	65
12. <i>Bibliografía</i>	66

Lista de Tablas

Tabla 1. Análisis Factorial Trastorno Límite de la Personalidad.

Tabla 2. Resumen estructuras implicadas en la Teoría de la Mente.

Tabla 3. Redes neuronales intrínsecas

Tabla 4 Criterios de selección para el grupo TLP

Tabla 5 Semillas:

Tabla 6. Datos atípicos y variables que no mostraron distribución normal

Tabla 4. Estadísticos descriptivos variables sociodemográficas.

Tabla 5. Comorbilidad Psiquiátrica y Medicación actual

Tabla 6. Resultados categóricos por tipo de Maltrato

Tabla 7 Estadística Descriptivo y comparaciones de grupo para sociodemográficas y clínicas.

Tabla 8. Estadística Descriptivo y comparaciones de grupo para variables cognitivas

Tabla 9. Tabla de correlaciones Cognición Social y Maltrato Infantil

Tabla 10 . Regiones que mostraron diferencias en la conectividad funcional en las regiones de interés (ROIS) entre grupo TLP y controles (ANCOVA corregido para edad)

Tabla 11. Correlación entre los valores de conectividad funcional y el maltrato infantil en

Tabla 12. Correlación entre los valores de conectividad funcional y el maltrato infantil en HC

Lista de Figuras

Fig 1. Red neuronal por defecto (Default mode network)

Fig.2. Semillas que mostraron diferencias entre grupos en la conectividad funcional

Figure 3. Correlación entre subdimensión de abuso sexual y la conectividad funcional.

Resumen

El Trastorno Límite de la personalidad (TLP) es un trastorno psiquiátrico crónico con una prevalencia de hasta 20% en población clínica. Su etiología es multifactorial e intervienen diversos factores, entre ellos, el antecedente de maltrato infantil (MI). Se trata de diagnóstico heterogéneo con síntomas de la dimensión de impulsividad, regulación emocional y una particular dificultad en la establecer relaciones interpersonales, que se estudia desde el constructo de la cognición social. Los hallazgos en el estudio de la cognición social en TLP no son concluyentes. En los resultados de los paradigmas estudiados se muestra un mejor desempeño en la cognición social comparado con controles, aunque también hay estudios que no muestran diferencias o incluso un peor desempeño. Al estudiar estos procesos con imagen cerebral se observa que el TLP presenta diferencias en la activación de regiones implicadas en cognición social. Estas diferencias se observan además en estudios de conectividad en estado basal, donde se muestra conectividad aberrante entre estructuras del circuito frontolímbico. Es interesante que estas estructuras son las mismas que se han visto afectadas por la presencia de maltrato en infancia.

El objetivo de este estudio fue evaluar las mediciones clínicas de cognición social además de los valores de conectividad cerebral en estructuras preseleccionadas por su participación en los procesos de cognición social. Además se buscó describir el efecto del maltrato infantil sobre las dimensiones descritas.

Resultados: Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de TLP y 15 controles sin diagnóstico psiquiátrico. Se observó mayor puntaje en escala de MI en el grupo de TLP. No se observaron diferencias significativas en las mediciones de cognición social. Se observó correlación negativa entre puntajes de paradigma de cognición social y maltrato infantil. Se encontraron diferencias en niveles de conectividad entre grupos. De manera global se encontró una hipoconectividad en el grupo de TLP en regiones asociadas con la cognición social y regulación emocional como corteza medial prefrontal, cíngulo anterior, amígdala y regiones temporales. Se observó una relación negativa entre niveles de MI y valores de conectividad excepto para el tipo de abuso sexual donde se mostró correlación positiva.

1. Introducción: Trastorno Límite de la Personalidad.

El Trastorno límite de la personalidad (TLP) es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por una marcada impulsividad, inestabilidad del afecto y de las relaciones interpersonales. La prevalencia en población general se estima en 5.9% en población general, 10% de pacientes en servicios de consulta externa y hasta del 20% de pacientes hospitalizados por diagnóstico psiquiátrico (Lieb K et al., 2004; Paris, 2013). Aunque en población general se presenta con frecuencia similar en ambos sexos (Lenzenweger et al., 2007) el diagnóstico se realiza más frecuentemente en mujeres y hasta el 70% de los sujetos diagnosticados son del sexo femenino (Biskin & Paris, 2012). El TLP se trata de 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. Además, 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.

Las personas con TLP de manera característica presentan altos niveles inestabilidad en el afecto, impulsividad y episodios de ira inapropiada, conducta suicida crónica, dificultades con la autoimagen así como dificultades en las relaciones personales (Brodsky et al., 1997; Zouk et al., 2006). Se trata de una patología altamente heterogénea en la que interactúan de múltiples factores etiológicos se los cuales se agrupan en factores genéticos y factores ambientales (Ripoll, 2013).

En el contexto clínico, el diagnóstico se realiza de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición (DSM-5, por las siglas en inglés) en donde el TLP se diagnostica ante la presencia de por lo menos 5 síntomas o criterios presentados en la Tabla 1. La combinación de estos criterios resulta en una presentación altamente heterogénea del diagnóstico en donde pueden existir múltiples subtipos clínicos. Esta heterogeneidad representa una dificultad para el estudio y evaluación desde una perspectiva biológica por lo que desde hace varias décadas se han hecho esfuerzos por clarificar y homogenizar la expresión clínica y se ha estudiado el TLP desde una perspectiva dimensional. Las aproximaciones dimensionales conceptualizan los trastornos de personalidad desde una perspectiva cuantitativamente diferente de la personalidad normal. Una “dimensión” en este contexto, se refiere a un continuum de una cierta característica del individuo. (Scott et al., 2011).

Tabla1. Análisis Factorial Trastorno Límite de la Personalidad.

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

Por un lado, derivado de técnicas estadísticas se han descrito factores o clústeres de síntomas que son válidos desde el punto de vista estadístico, clínico y biológico (Skodol et al., 2002). Estas dimensiones se observan en estudios con análisis factorial exploratorio o modelos mas complejos como un modelo de mezclas finita (Lenzenweger et al., 2008). Aunque los resultados varían en el número de factores, en la mayoría de los estudios se describen al menos tres factores que incluyen: (1) impulsividad (2) la regulación emocional y (3) la dimensión de relaciones interpersonales inestables (Tabla 1) (Sanislow et al., 2002) (Gore & Widiger, 2013).

La impulsividad ha sido de las dimensiones mas estudiadas en el TLP. De hecho ha sido propuesta como un endofenotipo del diagnóstico y existe múltiple evidencia que muestra de manera consistente diferencias en las mediciones clínicas y conductuales de los niveles de impulsividad. De manera general la impulsividad se define como la incapacidad para resistir a un impulso o a un estímulo e implica generalmente una conducta sin reflexión y una reacción sin consideración de las consecuencias (Zouk, 1997).

De manera consistente, los estudios en mediciones auto aplicables muestran mayores puntajes en las escalas de impulsividad comparado con sujetos sanos. Lo anterior ha sido confirmado por mediciones de tareas cognitivas que evalúan la capacidad de inhibición (McCloskey et al., 2009).

La impulsividad está asociada clínica y biológicamente a la agresión. Ambas se estudian como una dimensión de impulsividad-agresiva por algunos autores (Seroczynski, 1999). La impulsividad agresiva, o reactiva, a diferencia de la agresión instrumental o dirigida a un objetivo, es iniciada en respuesta a una provocación real o imaginaria y sin un objetivo identificable (Slattery & Young, 2019). El TLP se caracteriza por una tendencia a la hostilidad interpersonal y a la agresión, específicamente a la agresión reactiva o agresión impulsiva. Este es un síntoma central en el TLP y se manifiesta por conductas auto destructivas, violencia familiar, abuso de sustancias, destrucción de la propiedad e intentos suicidas (Benjamin, 2000; Oquendo, 2000; Zouk, 1997). Los pacientes con diagnóstico de TLP que expresan niveles altos de impulsividad-agresiva presentan con mayor frecuencia intentos suicidas (Oquendo, 2000)(Wilson et al., 2007).

La habilidad para reconocer emociones matiza en gran parte las interacciones humanas al proveer información del estado mental y de las intenciones en el otro. La precisión en este proceso es una herramienta importante para las relaciones exitosas y por lo tanto un mejor funcionamiento social. Para una regulación emocional efectiva es necesario una conciencia, entendimiento y aceptación de las propias emociones así como la habilidad de manejar el nivel de activación (arousal) que acompaña a cada una ellas. El TLP tiene implícita una vulnerabilidad para la desregulación emocional. Los estudios de esta dimensión muestran que los pacientes con TLP tienen una mayor sensibilidad e intensidad a los estímulos emocionales, fluctuaciones rápidas en las experiencias, y de una mayor duración de las experiencias, especialmente en lo que respecta a emociones negativas (LE et al., 2015)(Carpenter & Trull, 2013).

Por último, los estudios y la observación clínica muestran que las personas con TLP presentan déficits en la monitorización e identificación de emociones, inhabilidad para integrar diferentes estados mentales o la falla en distinguir entre el mundo interno y la realidad externa. Estas limitaciones se expresan con dificultades en las relaciones interpersonales, una de las dimensiones cardinales en el diagnóstico y una de las características más sobresalientes. De hecho, se trata de una dimensión incluida como uno de los criterios básicos para el modelo dimensional para la evaluación de la personalidad propuesto en el DSM V (Gore & Widiger, 2013). Además, un patrón de relaciones inestables, con idealización y devaluación es uno de los criterios más importantes en la realización del diagnóstico de TLP, con una sensibilidad de un 74% y una especificidad del 87% (Barrachina et al., 2004).

2. Cognición social

Se considera que las fallas en las relaciones interpersonales representan un conjunto de síntomas particularmente grave, ya que estas fallas se encuentran incluidas en el constructo de cognición social, un constructo que va de la mano con el aspecto social y cooperativo del ser humano, lo cual es una parte sumamente elemental para la supervivencia y adaptación.

La cognición social se refiere a las operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales. Es la capacidad natural de percibir, interpretar y procesar información relacionada al contexto y relaciones sociales o la habilidad de procesar correctamente la información social para inferir estados mentales (emociones, conocimiento, creencia e intenciones) de uno mismo y de los otros, con el objetivo de predecir la conducta y actuar acorde a ésta (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006; Tomasello et al., 2005).

Es un proceso en el que está implicado un proceso de reconocimiento de la emoción que engloba la percepción, codificación, almacenamiento, recuperación y regulación de información acerca de los otros y de uno mismo (Dimensión afectiva) y la capacidad de atribuir pensamientos e intenciones a otras personas y a la utilización de esa información para entender y predecir la propia conducta y de los otros inferencia de estados mentales en los otros, o Teoría de la mente (ToM) (Dimensión cognitiva) (Green, Horan, & Lee, 2015). Este proceso ha sido descrito como el proceso de *Mentalización*, es un concepto que operacionaliza los procesos y actividades relacionados a la ToM, por lo que algunos autores aplican el termino ToM o mentalización de manera intercambiable (Frith, 2012) (Tomasello et al., 2005).

La cognición social es un sistema adaptativo que regula las interacciones con el medio y modifica la conducta de acuerdo con la demanda. Es un sistema flexible y adaptable a las necesidades (Fonagy et al., 2017) y adquiere un carácter cooperativo en el ser y es lo que distingue la compleja función social que posee el ser humano. De esta forma, la colaboración es un elemento de selección, y seleccionaría a individuos que leyeran mejor la intención, y con una fuerte motivación por compartir estas lecturas con otros (Tomasello et al., 2005).

Desde los 9 meses de edad el infante posee un nivel básico de ToM relacionado con el seguimiento de objetivos y resultados, lo cual se observa en algunos experimentos de seguimiento de la mirada con el desarrollo a los 12 meses de la mirada conjunta y la capacidad de formar representaciones triádicas. El desarrollo completo se alcanza hasta los 4 y 7 años (Allison et al., 2000) (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006).

El entendimiento teórico de esta habilidad ha sido motivo de intensos y prolongados debates. Dentro de la teoría de modularidad se postula que la ToM consiste en un mecanismo neural dedicado a el razonamiento del estado mental. Se trata de una teoría que explica la ToM como un módulo que procesa información específica (Keane, 2018). Aunque la experiencia puede activar la ToM la inclinación es que su desarrollo depende principalmente de la maduración de las estructuras implicadas. Otra propuesta es la teoría meta-representacional, la cual le brinda un mayor peso a la experiencia personal en el desarrollo de la ToM. En esta propuesta, se habla de dominios específicos de la ToM que se encuentran interconectados. Por ejemplo, dominio de bajo nivel que contienen información del mundo como el procesamiento facial, procesamiento de emoción, detección de la mirada, seguimiento de intenciones y objetivos, y la mirada conjunta; que interactúan con dominios de alto nivel, estos últimos implicados en la meta representación (entender la naturaleza representacional de la relación entre la representación y el referente) además de las funciones ejecutivas (Stone & Gerrans, 2006) (Carrington & Bailey, 2009).

La teoría de simulación establece que el sujeto evalúa el estado mental a través de un acceso directo a su propio estado mental con el objetivo de hacer atribuciones mentales. Los humanos anticipan y explican la conducta del otro activando procesos mentales que se activarían si ellos mismos realizaran esa tarea. Las estructuras propuestas en esta teoría son el sistema de neuronas en espejo localizadas en giro frontal inferior, parte rostral e inferior parietal las cuales se activan en la simulación.(Mahy et al., 2014). Los detractores agregan que la diferenciación entre los estados mentales propios y del otro es necesario para el funcionamiento de esta habilidad (Arora et al., 2015). Finalmente, se encuentra la teoría acerca de que el funcionamiento de la cognición social esta ligado al resto de las funciones cognitivas, sobre todo función inhibitoria y memoria de trabajo. Bajo esta propuesta se propone que las dificultades en el razonamiento de estados mentales derivan de la dificultad de inhibir la propia perspectiva para generar una diferente, o mantener una perspectiva en la memoria de trabajo (Gweon & Saxe, 2013). Lo anterior se soporta por la

evidencia de activación de estructuras relacionadas a la función ejecutiva durante las tareas de ToM, especialmente tareas inhibitorias (Mahy et al., 2014).

2.1 Evaluación de la cognición social

Existen diversos instrumentos para evaluar la cognición social y los diferentes dominios de ésta. Se encuentran aquellos que evalúan la lectura de emociones en el rostro, como el *Pictures of facial Affect test* (POFA) o el Test de leer la mente a través de los ojos (RMET). En estos se evalúa el estado mental a través de la mirada. Además, están los instrumentos que evalúan creencias de primer y segundo orden como la “Sally-Anne Task”, y la “Ice Cream Van Story”. De manera más avanzada se encuentra el de las historias extrañas y las historias del día a día, o el test del *Faux pas* (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007a). La tarea del reconocimiento del faux pas (metidas de patas), en donde se utiliza material verbal para narrar una historia. El “*Hinting Task*” es un test que incluye diez historias breves (Happé, 1994). En todas las historias aparecen dos personajes, y uno de los personajes realiza una indirecta y al sujeto se le pregunta qué ha querido decir realmente el personaje de la historia con el comentario que ha hecho.

De manera reciente se desarrollaron paradigmas ecológicos más dinámicos que podrían reflejar de manera más precisa los posibles déficits en este constructo. Un instrumento que evalúa de manera ecológica e integral el complejo constructo de la cognición social es el “Película para evaluar la cognición social ((*Movie for the Assessment of Social Cognition* (MASC))). Se trata de un instrumento desarrollado en el 2006, el cual integra diversos canales de entrada relacionados a la cognición social. Incluye el canal visual, auditivo (prosodia) y el canal verbal (contenido). Es un video de 16 minutos acerca de dos hombres y dos mujeres teniendo una cena. El video es pausado en ciertos puntos y los participantes contestan un total de 45 preguntas de opción múltiple. Los participantes reciben la instrucción de hacer inferencias acerca de lo que los personajes piensan, sienten, o intentan decir. Incluye 15 ítems que requieren la interpretación de emociones, 14 de intenciones, 4 pensamientos. Presenta alta confiabilidad inter-evaluador (ICC = 0.99), y alta confiabilidad test-re test $r = 0.97$, así como alta consistencia (Cronbach’s $\alpha = 0.86$) (Dziobek et al., 2006).

2.2 Cognición social y Trastorno límite de la personalidad.

Algunos estudios que han evaluado algunas dimensiones de la cognición social en TLP, como es el prueba de rostros (Pofa) de Paul Ekman y el Test de Leer la Mente en los Ojos” muestran resultados contradictorios que ha generado una controversia en relación a las habilidades de mentalización en estos pacientes. Mientras por un lado, hay autores que postulan un déficit, o disminución en la capacidad de mentalizar (Bateman & Fonagy, 2010) o no reportan diferencias con grupos controles (Ghiassi et al., 2010). Por otro lado aparece la hipótesis “paradójica” del reconocimiento de emociones en TLP, que postula que los pacientes con TLP tienen un aumento del estado mental discriminatorio, o hipótesis de la “Empatía Borderline”. Esta se refiere a un aumento en la mentalización durante la evaluación, que se presenta en estas pacientes ya que en algunos estudios, durante la evaluación de situaciones emocionales, comparado con sujetos normales, aquellos con TLP tienen una mayor exactitud, con menor número de errores en el reconocimiento de emociones, y fueron más sensitivos a la comunicación no verbal (Lynch et al., 2006). Esta característica aumenta en aquellos sujetos con mayor número de rasgos (Scott et al., 2011).

En el caso de la evaluación con la prueba de Leer la Mente en los Ojos (RMTE), una prueba para aquellas deficiencias más sutiles en la discriminación de los estados mentales, también se reportan resultados contradictorios (Roepke et al., 2012), aunque el consenso apunta hacia la teoría de una “hipersensibilidad” en la discriminación de estado emocionales en el TLP. En este sentido, se observa que pacientes con TLP tienen una mejor ejecución en la discriminación de estados mentales con la prueba de Baron-Cohen, comparado con controles, aún controlando para depresión (Fertuck et al., 2009).(Cyrkot et al., 2021) Lo anterior ha sido reforzado por Frick y cols (Frith, 2012) quienes evaluaron la respuesta conductual y neuronal al paradigma. El resultado mostró una respuesta más rápida y mejor discriminación del estado mental en los sujetos con TLP en la evaluación de emociones positivas y negativas.

Durante la evaluación con la “Película para evaluar la cognición social” (MASC) el grupo con TLP muestran un déficit en las habilidades relacionadas a la cognición social comparado con controles (Preißler et al., 2010)(Ortega-Díaz et al., 2020). Otro estudio donde el MASC fue aplicado en adolescentes con rasgos limítrofes de la personalidad muestra una correlación negativa del puntaje total con los rasgos limítrofes, indicando una disminución global de la capacidad de ToM asociada

al diagnóstico. Sin embargo, no todos los estudios replican los hallazgos previos en el MASC. Por ejemplo, recientemente hay reportes donde no se encontraron diferencias con sujetos sanos y con otros diagnósticos de trastornos de personalidad (Normann-Eide et al., 2019).

En las mediciones con el paradigma de MASC sin embargo ha sido consistente en relación al tipo de errores cometidos durante el proceso de mentalización. En el caso del TLP, se observa que aunque el puntaje total no muestra diferencias comparado con controles, cuando se compara el tipo de errores de mentalización se muestra que las personas con TLP cometen un mayor número de errores de hipermentalización comparado con controles (Sharp et al., 2016) (Somma et al., 2019) (Ortega-Díaz et al., 2020) (Normann-Eide et al., 2019).

En conclusión, la información disponible acerca del desempeño en los paradigmas de cognición social en personas con TLP no es concluyente. Para algunos, esta heterogeneidad en los resultados se explica a través del estudio de factores como la presencia de trauma ya que el déficit en las habilidades sociales presenta un mayor deterioro en presencia de TPEPT (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006).

3.-Neurobiología del Trastorno límite de la personalidad

La evidencia disponible muestra que en el TLP se observan diferencias en la forma y función de, cerebro cuando se compara con controles. Estas diferencias se observan de manera predominante en regiones y circuitos cerebrales vinculados con procesos de regulación emocional y la cognición social principalmente. Dentro de estas regiones, se muestra de manera consistente que hay diferencias en la forma y funcionamiento del circuito frontolímbico que explican en gran medida las conductas observadas en este diagnóstico. Este circuito, incluye estructuras frontales y límbicas, y su adecuado acoplamiento parece ser de gran importancia en la regulación de las algunas conductas. Se propone que dentro de este circuito la función inhibitoria y de control “*top-down*” sobre las estructuras límbicas que se asocia con la región frontal se encuentra deficiente, aunado a una hiperactivación de estructuras límbicas mas subcorticales.

Los estudios de *morfometría cerebral basado en voxel* han encontrado disminución en el volumen de estructuras como hipocampo y amígdala en al menos dos metanálisis. En uno de ellos, con 11 estudios y 205 pacientes se mostró una disminución promedio del 11% y del 13% en el tamaño de amígdala e hipocampo bilateral no asociada con el uso de psicotrópicos o la presencia de comorbilidad como depresión o TPEPT. (Ruocco, Amirthavasagam, & Zakzanis, 2012). Dichos resultados habían sido previamente mostrados en un metanálisis con un número menor de pacientes donde se reportó reducción en hipocampo bilateral y amígdala de 104 pacientes comparado con controles (Nunes et al., 2009)(Aguilar-Ortiz et al., 2018). La reducción en el tamaño de hipocampo y amígdala se correlaciona con la presencia de abuso en la infancia (Soloff et al., 2008). Este mismo estudio mostró un aumento en la materia gris en región frontal medial dorsal bilateral.(Schulze et al., 2016).

La corteza del cíngulo anterior es una estructura relacionada con la monitorización de los procesos enfocados a un objetivo incluyendo procesos emocionales (Aboulaflia-Brakha et al., 2011) por lo que se ha estudiado ampliamente en el TLP. Los estudios de morfometría muestran una disminución 26% de la corteza anterior del cíngulo con respecto a controles sanos (Tebartz Van Elst et al., 2003), sin embargo, hay estudios que no muestran diferencias en el tamaño de esta estructura. (Rüsch et al., 2003). Además, se observa una disminución del 24% en volumen **orbitofrontal** izquierdo y en volumen de la **ínsula**, y **corteza medial temporal** superior asociado

con la conducta suicida (Barbas et al., 2005; Rosenkranz & Grace, 1999). También se reporta una disminución en sustancia gris orbitofrontal derecha relacionada con la gravedad de los síntomas evaluada con la escala "Borderline Symptom List (BSL-95)" (Nenadić et al., 2020). Además, se ha encontrado una relación negativa entre la conducta impulsiva y violenta con el volumen de la región de la ínsula anterior derecha (Rossi et al., 2015; Takahashi et al., 2010). La corteza de la ínsula es considerada una región de integración y presenta conexiones con la corteza prefrontal orbital, regiones del temporal, corteza anterior del cíngulo, amígdala, hipocampo y tálamo. La región anterior de la ínsula está implicada en la representación de los estados emocionales propios y en el proceso de empatía, se activa en paradigmas de cooperación además en estados de exclusión, así como en memoria autobiográficas aversivas. La región posterior de la ínsula recibe información del sistema nervioso autónomo e integra sensaciones interoceptivas de dolor, temperatura, y vestibulares (Coffeen et al., 2011).

Otra de las dimensiones estudiadas en su vinculación con estructuras cerebrales es la agresión. Por ejemplo, los niveles de agresión se relacionan negativamente con el volumen cerebral en cíngulo posterior así como con el volumen de hipocampo y positivamente con volumen sustancia gris en amígdala e ínsula (Chu et al., 2022).

Además de las diferencias morfológicas en la materia gris, en el TLP hay una falta en la integridad de sustancia blanca en las regiones prefrontales y en tractos frontales largos y cortos incluyendo la corona radiada, el fornix hipocampal y tálamo (Grottaroli et al., 2020). Otros estudios mostraron que en el TLP hay un compromiso de los tractos, expresado con valores menores fracción de anisotropía en el cíngulo, el genu y esplenio del cuerpo calloso, fascículo longitudinal inferior y superior y superior las cuales son fibras largas de asociación que interconectan regiones frontales y occipitales (Vandekerckhove et al., 2020) .

Los estudios de neuroimagen funcional se han utilizado para el estudio del TLP en diseños con tarea así como en estado basal. También se observan diferencias, aunque el número de estudios es menor, en estudios de SPECT así como de tomografía de emisión de positrones (Karas et al., 2021) Los estudios asociados a tareas han identificado déficits principalmente en tareas relacionadas al procesamiento emocional, la regulación emocional, procesamiento del dolor así como tareas asociadas a procesos de cognición social.

Durante tareas relacionadas a procesos de regulación emocional se observa aumento en la actividad de amígdala comparado con controles sanos, sin embargo, hay otros reportes que no muestran diferencias, e incluso algunos estudios que han encontrado una hipoactivación. Estas diferencias se explican por el efecto de la medicación. En pacientes con TLP sin medicación se observa una mayor activación de regiones límbicas en paradigmas de activación emocional (Cullen et al., 2016). En un metanálisis se observó una mayor activación en la corteza del cíngulo posterior, ínsula derecha, y giro frontal inferior izquierdo, así como una menor activación en corteza prefrontal dorsolateral bilateral, corteza subgenual derecha, corteza del cíngulo anterior posterior derecho, amígdala derecha y giro temporal superior izquierdo (Ruocco, Amirthavasagam, Choi-Kain, et al., 2012). Por otro lado, en metanálisis que incluyó al menos 16 estudios, se observa que en el TLP se muestra un aumento en la actividad en un clúster que incluye a la amígdala e hipocampo izquierdo, así como corteza del cíngulo posterior, giro temporal medio, y en menor medida ínsula posterior izquierda y giro temporal superior derecho comparado con controles. Este resultado mostró además una disminución en la activación en corteza prefrontal dorsolateral, el giro lingual izquierdo, así como el giro parietal superior izquierdo. Los sujetos sin tratamiento farmacológico presentaron mayor activación de amígdala e hipocampo izquierdo comparado con controles, lo cual no se observó en sujetos medicados. Sin embargo, los autores establecen que existe una alta heterogeneidad (Schulze et al., 2016).

La corteza medial superior temporal es una estructura componente del proceso de detección facial (que incluye giro lingual, amígdala y corteza orbitofrontal), se activa con los rostros que expresan miedo, y que pudiera estar mediando las respuestas rápidas e “irreflexivas” a los estímulos visuales sociales, especialmente negativos, y se asocia con los estados de “hipervigilancia en las relaciones de apego inseguras (Buchheim et al., 2008). Los estudios de esta región muestran en TLP menor activación de polo y giro temporal superior derecho, y giro medio frontal derecho; así como mayor activación bilateral en amígdala y giro frontal medial, polo temporal izquierdo, giro temporal medio y superior izquierdo (Frith, 2012).

Recientemente, se propone que las diferencias en los estudios previos han sido explicadas bajo la idea de que el déficit en el etiquetado emocional en el TLP se observa sobre todo en el reconocimiento de expresiones neutrales o ambiguas, donde se ha propuesto que en el TLP hay un sesgo, etiquetando estas como negativas. (Wrege et al., 2021).

3.1 Neurobiología de la cognición social en trastorno límite de la personalidad

La gran mayoría de los estudios de neuroimagen en cognición social convergen en un grupo de estructuras cerebrales que consistentemente se relacionan con los procesos de la cognición social (Tabla 2). La corteza orbitofrontal, corteza prefrontal medial ventral y la corteza inferior lateral frontal se vinculan a la parte afectiva, y la corteza prefrontal medial dorsal y corteza prefrontal dorsolateral en la cognitiva de los procesos de cognición social (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Esto se ha observado en pacientes con lesiones en regiones prefrontales mediales u orbitales en quienes se observa un déficit en tareas como el *fauxpas*, pero no en tareas de creencias falsas. Por otro lado, tareas como el RMTE se asocia con la activación de la región frontal inferior, temporal media, y giro del cíngulo principalmente (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007b).

Tabla 2. Resumen estructuras implicadas en la Teoría de la Mente.

Región Cerebral	Área de Brodman
Regiones Posteriores	
Unión temporo-parietal TPJ (incluye lóbulo parietal inferior y surco temporal posterior)	39/40
Cíngulo Posterior-Precúneo	31/7
Surco Temporal Superior	21/22
Regiones límbicas-paralímbicas	
Corteza Orbitofrontal	11/12/47
Corteza prefrontal medial ventral (vMPFC)	10/32
Cíngulo Anterior/ Corteza paracingular	24/32
Polo Temporal	38
Amígdala	Subcortical
Estriado	Subcortical
Región Frontal	
Corteza prefrontal Dorsal medial (dMPFC)	8/9
Corteza prefrontal dorsolateral	9/46
Corteza frontal Inferior lateral	44/45/47

(Tomado de (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011))

El área de la unión temporoparietal es un área de procesamiento básico de inferencia de intención, identificación de un agente social como *sí mismo*, o diferente del *sí mismo*. Es una región asociada al proceso de distinción de las intenciones de uno mismo, o del otro, así como en la perspectiva (Van Overwalle, 2009). Tiene un papel en el proceso de reconocimiento de rostros humanos junto con área fusiforme y el área occipital y surco temporal superior. Esta última región, especialmente el lado derecho, además se activa con el movimiento humano, detección de movimiento de ojos, representación del mundo desde diferentes perspectivas visuales y posición del cuerpo en el espacio (LE et al., 2015; Schurz et al., 2014)

Las estructuras de la línea media se asocian a funciones de representación, monitorización, evaluación e integración asociados a la cognición social. La corteza prefrontal medial se relaciona con procesos como evaluación de rasgos, que miden el juicio en dominios sociales como la confianza y la atracción. Es una estructura con una región posterior (dmPFC, BA10,11) y una región ventral (B9) que parece tener una diferenciación en su activación, ya que se ha observado que la vmMPFC se activa en tareas relacionadas al sí mismo (Hiser & Koenigs, 2018) y la dmPFC en tareas que implican al otro. Entre las funciones de esta estructura se encuentran la entrada de información emocional (proveniente de amígdala, y corteza orbitofrontal) que permite la formación de una evaluación positiva o negativa de uno mismo o de los otros, monitorización de la conducta, incluyendo el descartar las propias creencias a favor de otras, la memoria de trabajo para mantener las representaciones de diferentes perspectivas, así como recuperación de episodios para formular inferencias (Amodio & Frith, 2006).

La corteza del cíngulo anterior se activa en diversas tareas de ToM. La parte ventral está implicada en los aspectos emocionales de la autorreflexión, es la región del sistema límbico asociado a experiencias emocionales, incluyendo la asignación de valencia a los estímulos externos e internos y directamente asociada a la regulación autonómica por las conexiones del área 25 con los núcleos autonómicos y con la corteza prefrontal medial ventral y corteza orbitofrontal (Etkin et al., 2011). La región dorsal (dACC) se ha relacionado a procesos cognitivos como la selección de respuestas, detección del error anticipación y memoria de trabajo (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).

El Precúneo se describe como un área de integración. Se encuentra conectado funcionalmente con el lóbulo parietal inferior derecho y la corteza prefrontal medial, extendiéndose a la corteza medial

prefrontal ventral en procesos de la auto-representación (representación del *sí mismo*) (van der Meer et al., 2010). Además, hay algunas estructuras subcorticales que se han relacionado a los procesos referidos. El estriado juega un rol como facilitador en la interfaz entre la información cortical y subcortical y muestra un papel en la regulación de la conducta dirigida a un objetivo. Se divide en estriado dorsal (caudado y putamen) asociado con funciones cognitivas y motoras, y estriado ventral (núcleo accumbens) asociado con funciones afectivas (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).

El correlato neurobiológico del constructo de cognición social se ha estudiado en pacientes con TLP. Al evaluar la activación cerebral asociado a la tarea de RMTE se observó en la comparación entre grupos de la evaluación de emociones negativas, que los sujetos controles presentaron una mayor activación en giro frontal derecho inferior, ínsula derecha y polo temporal derecho superior comparado con pacientes con TLP donde se observó mayor actividad en amígdala izquierda, giro temporal izquierdo temporal, giro medial frontal giro temporal medial derecho (BA21) , precúneo izquierdo, y giro medial occipital izquierdo (Vossel et al., 2012). De manera similar, en la activación en la tarea al discriminar emociones positivas, los pacientes con TLP mostraron una mayor activación en amígdala derecha, giro orbitofrontal izquierdo, giro medial frontal giro medial temporal derecho , temporal superior izquierdo (BA 40), giro temporal izquierdo (BA38) , giro medial temporal izquierdo. No hubo diferencia en la discriminación en la condición neutral.

En otro estudio donde se evaluó la respuesta neural a un paradigma de empatía, se observó que el grupo de pacientes y controles mostraron una activación de regiones como el surco temporal superior, y el giro temporal superior, la union temporoparietal, corteza orbitofronral, polo temporal y giro paracingular en la dimension de empatía cognitiva, así como un aumento en la activación principalmente de la corteza frontal inferior, surco temporal superior, y el giro temporal superior y la corteza de la ínsula en la empatía emocional. Al comparar ambos grupos el grupo control mostró una mayor diferencia en activación del surco y giro temporal superior. Esta diferencia mostró una correlacion negativa con los niveles de intrusión evaluados. En el caso de la empatía emocional el contraste de la actividad BOLD en la ínsula derecha mostró diferencias entre los grupos, mostrando una mayor actividad en la region y en el surco temporal superior derecho (Dziobek et al., 2011).

3.2 Conectividad funcional en estado basal en TLP

Además de la información obtenida de la observación del cambio en la señal BOLD tras la aplicación de una tarea, en las últimas décadas se ha observado que el cerebro se encuentra organizado en redes neuronales intrínsecas descritas con el estudio del funcionamiento cerebral en estado basal, o estado de reposo en donde se lleva a cabo la medición de la correlación entre los patrones de activación espontáneos de distintas regiones cerebrales. Esta actividad cerebral en reposo se refiere a fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia (< 0.1 Hz) que se encuentran temporalmente correlacionadas con otras áreas y que constituyen las redes neuronales intrínsecas (Fox et al., 2005; M. H. H. Lee et al., 2013). El consumo de energía durante la realización de una tarea, comparada con el estado basal es en promedio de un 5% mayor, por lo que se deduce que el estado basal, contrario a lo que se creía, implica una alta actividad cerebral.

El cerebro humano está integrado por regiones cerebrales diferentes, cada una de las cuales tiene su propia tarea y función, pero que comparten información entre ellas. Estas distintas regiones forman una red integrada compleja, en la que la información es procesada y transportada de forma continua entre regiones cerebrales relacionadas estructural y funcionalmente. Estas conexiones integran las redes neuronales y constituyen la conectividad funcional, que se refiere a la conexión entre regiones cerebrales que comparten propiedades funcionales, o las correlaciones temporales entre eventos espacialmente remotos, expresados como desviaciones de la independencia estadística entre estos eventos en grupos neuronales (Fox et al., 2005)(Biswal et al., 1995). Estas redes han sido sometidas a estudios de confiabilidad y replicabilidad (Shehzad et al., 2009). Esta reproductibilidad también se ha observado en diferentes condiciones como ojos cerrados, mirada fija, ojos abiertos (Fox et al., 2005) y ha mostrado una correlación intraclase de 70% durante un año de prueba (Chou et al., 2012). Estas diferentes redes constituyen la base para el Proyecto del Conectoma Humano (Smith et al., 2013)(The human connectome: A structural description of the human brain, 2005).

Se han descrito múltiples redes de conectividad intrínsecas (Tabla 3) las cuales han sido reproducidas en numerosos estudios y en diferentes muestras. De hecho, algunas de ellas se proponen como biomarcadores(Sbairhat et al., s/f)

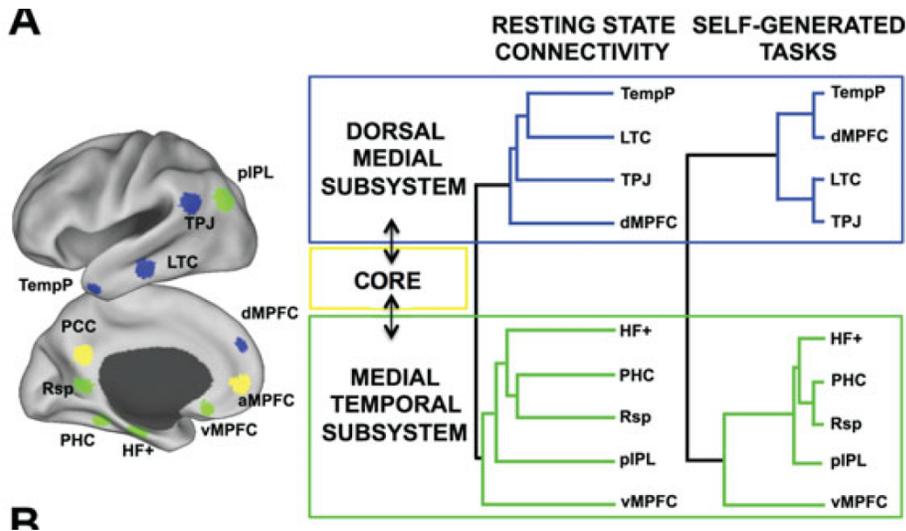
La red neuronal por defecto (DMN) se vincula con procesos relacionados con la cognición social. Esta red ha sido identificada y confirmada en numerosos estudios y mediante varias técnicas

(Greicius et al., 2003). Es descrita cuando los individuos se encuentran embebidos en sus propios pensamientos, y en respuesta a procesos cognitivos de introspección, incluyendo la memoria autobiográfica, imaginación, y el pensamiento acerca de uno mismo (Gusnard et al., 2001) (Mason et al., 2007)(Mars et al., 2012). Al igual que la DMN, las estructuras de la línea media, como la corteza prefrontal medial, y el cíngulo posterior, han sido implicadas en el procesamiento de información social, incluyendo la atribución de estados mentales (Castelli et al., 2013; Musholt, 2013; Nejad et al., 2013; Northoff, Georg & Bermphohl, Felix, 2004). Lo anterior ha sido demostrado en descripciones de pacientes con daño en la corteza frontal que presentan alteraciones en la capacidad de empatizar.

Tabla 3. Redes neuronales intrínsecas

Tabla 3. Redes neuronales intrínsecas			
Red	Estructuras cerebrales		Funciones
Saliency network (SN)	Ínsula bilateral; Corteza anterior del cíngulo (ACC).		Regulación emocional, conducta social, autoconciencia, detección de estímulos relevantes.
Executive control network (ECN)	Región parietal dorsolateral bilateral, corteza frontal.		Desempeño de tareas cognitivas que demandan atención; control de procesos cognitivos y ejecutivos durante conducta dirigida a objetivos.
Default mode Network	Subsistema medial temporal	Hipocampo, parahipocampo, corteza retrosplénica, región posterior del lobulo parietal inferior, corteza prefrontal ventromedial (vmPFC).	Mapas metanalíticos acerca de el pensamiento autobiográfico pasado y futuro, memoria episódica, contextual retrieval, simulaciones.
	CORE	Precúneo, giro angula, Corteza prefrontal medial anterior (amPFC).	
	Subsistema dorsal medial.	Corteza prefrontal dorsal medial (dmPFC), unión temporoparietal (TPJ), Corteza lateral temporal, polo temporal, Corteza prefrontal medial anterior (amPFC), Corteza del cíngulo posterior (PCC).	Mentalización y cognición social, comprensión de historias, procesamiento semántico conceptual (comprensión semántica, enunciados, significado, historia, conocimiento, lenguaje, sintaxis). Contribuye a los aspectos sociales de la memoria autobiográfica y del pensamiento futuro.

Fig 1. Red neuronal por defecto (Default mode network)



Tomado de (Spreng & Andrews-Hanna, 2015). HF, formación del hipocampo; LTC, Corteza lateral temporal; MTL, lóbulo medial temporal; PCC, corteza posterior del cíngulo; PHC, corteza parahipocampal ; piPL, lóbulo parietal inferior; RSC, corteza retrosplenica; TempP, polo temporal; TPJ, unión temporoparietal; corteza prefrontal medial ventral vmPFC.

Se trata de una red que recientemente se describe como una “sense-making” network, y se describe como una red que integra información extrínseca con información intrínseca en un contexto a lo largo del tiempo. La describen como una red muy dinámica que provee un espacio para la integración del concepto de los “otros” (información intrínseca) y el modelado del self (intrínseca) y que moldea las memorias y creencias, y podría decirse que la identidad. Además, esta está relacionada con el proceso de memoria que descansa en la generación de esquemas. Los esquemas son estructuras de conocimiento superiores que reflejan puntos abstractos en común a través de múltiples experiencias, y que ejercen influencia sobre cómo se percibe, interpreta y recuerda los eventos. Se propone que disminuyen la complejidad de la experiencia en modelos del mundo más simples. Este proceso se relacionado directamente con la activación de corteza ventromedial PFC (vmPFC) durante paradigmas que integran conocimiento conceptual o memorias esquematizadas. Esta estructura además incorpora conocimiento contextual previo en el proceso de recuperación en la memoria. (Gilboa & Marlatte, 2017)(Yeshurun et al., 2021).

Métodos de Análisis del Estado de Reposo

Se han propuesto varios métodos para procesar los datos de RMf en estado de reposo, en los que se examina la existencia y el grado de las conexiones funcionales entre las regiones cerebrales. De

manera básica, estos métodos buscan correlacionar las series temporales en estado de reposo de la región cerebral visualizada con las series temporales de todas las demás regiones, produciendo con ello un mapa de conectividad funcional. A continuación se describe de manera general los más frecuentemente utilizados.

- El Análisis basado en seed (semilla) es un método que selecciona regiones de Interés (ROI, semilla) y correlaciona el promedio de señal BOLD en tiempo y curso de los voxeles entre las ROIs seleccionadas. Se establece un umbral para la identificación de los voxeles significativamente correlacionados con la región de interés.
- Análisis de Componentes Independientes (ICA): Es un método computacional que sirve para separar una señal multivariante en subcomponentes aditivos (Damoiseaux et al., 2006). Los subcomponentes que derivan mediante este análisis son las redes intrínsecas, y sobre ellas se realizan análisis estadísticos que evalúan las correlaciones entre las redes, que finalmente se refiere a la conectividad cerebral.
- Método de Grafos: Se basa en la premisa de que el cerebro humano forma una red compleja integrada, que relaciona todas las regiones cerebrales y subredes combinándolas en un único sistema complejo, y ve las redes neuronales observadas en estado basal como una colección de nodos conectados con puentes. En un método de grafo, se calcula el nivel de conectividad funcional entre cada posible par de nodos de la red (es decir, entre todos los pares de regiones o de voxéles posibles), con lo que se obtiene una matriz de conectividad. La característica de conectividad del Grafo puede ser computarizado. La teoría de grafos se ha utilizado ampliamente para examinar las propiedades de redes complejas como la de internet. Los valores de grafos aportan una información importante sobre la estructura de una red y pueden indicar una organización específica, como la de «mundo pequeño» (Bullmore & Sporns, 2009) (M. H. H. Lee et al., 2013).

Los estudios de conectividad funcional en TLP brindan información relevante para entender la organización cerebral desde una perspectiva de redes neuronales. Aunque son escasos, la mayoría de ellos muestran una conectividad aberrante asociado a la presencia de TLP, principalmente en las redes neuronales vinculadas a procesos de regulación emocional, así como a estructuras relacionadas con la cognición social coincidiendo con la hipótesis derivada de estudios asociados a tarea de una disfunción fronto-limbica como una característica de este trastorno.

Con la aplicación de análisis de componentes independientes en estudios de resonancia en estado basal se identificaron cuatro componentes de interés (Wolf et al., 2011). La red frontoparietal izquierda y derecha, un componente ejecutivo con la corteza prefrontal ventrolateral bilateral, prefrontales anteriores, corteza del cíngulo, corteza temporal medial y regiones parietales inferiores, así como un cuarto componente que incluyó las estructuras descritas en la DMN. Los resultados mostraron diferencias en la conectividad dentro de la DMN como una disminución en el cíneo izquierdo, y un aumento en la conectividad en la corteza prefrontal izquierda, e ínsula izquierda. En el componente frontoparietal se observó una disminución en la conectividad en el lóbulo parietal inferior izquierdo y el giro temporal medio derecho. No se encontraron diferencias con respecto a depresión. La conectividad en la corteza prefrontal izquierda mostró correlación positiva con los puntajes de impulsividad y la gravedad del diagnóstico. Por otro lado una mayor conectividad en la ínsula izquierda se correlacionó con puntajes mayores en la escala de disociación. Estas diferencias fueron replicadas en parte, en estudio con el mismo paradigma de ICA en el que se encontró aumento en la conectividad intrared en el TLP incluyendo regiones de la línea media, lóbulo parietal e ínsula posterior, además una disminución en la conectividad en hipocampo y giro frontal derecho (Sorg, 2013).

En el 2016 un meta-análisis realizado en estudios de conectividad funcional en estado basal en TLP comparado con control encontró una hiperactividad en la corteza medial prefrontal/corteza anterior del cíngulo, y en precúneo/cíngulo posterior en pacientes comparado con sujetos controles. Además reportó una disminución en la actividad en corteza temporal lateral derecha, giro temporal medial e inferior, y corteza orbito frontal, así como en corteza prefrontal lateral (Visintin et al., 2016). Los autores proponen que esta hiperactividad en reposo refleja una disfunción en el circuito fronto-límbico que se traslada a una reducción en la habilidad para activar después estas regiones prefrontales durante el procesamiento de tareas emocionales.

Con la implementación de diferentes aproximaciones de análisis, como la teoría de grafos, en un estudio con 20 sujetos con TLP sin tratamiento y 10 controles se mostró una diferencia en algunas mediciones de la teoría de grafos. Por ejemplo, comparado con sujetos sanos el TLP mostró mayor coeficiente de clúster y eficiencia local en los polos temporales, pálido derecho, corteza entorrinal izquierda, y ambas amígdalas. Este mismo estudio identificó una subred con una menor

conectividad en TLP. Este estudio mostró una correlación positiva de las mediciones de conectividad con las mediciones clínicas del TLP, y una correlación negativa con algunos síntomas como impulsividad, afecto y hostilidad (T. Xu et al., 2016). También se han reportado mediciones de conectividad aberrante en región del cíngulo posterior derecha y precúneo al estudiarse los datos de conectividad con el análisis con de la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia y la homogeneidad regional (Lei et al., 2017) y se han replicado los hallazgos en relación a las diferencias en la conectividad en la DMN (Aguilar-Ortiz et al., 2020).

Otro estudio en pacientes con diagnóstico de TLP sin medicamento así como sin comorbilidades mostró un aumento en conectividad funcional del ACC con el giro frontal medio derecho, así como disminución con giro temporal medio izquierdo comparado con controles sanos. Además el TLP presentó menor conectividad en ambos lados de ACC y cuerpo calloso (Lei et al., 2019). Las regiones asociadas a la activación del sistema de recompensa también han sido estudiadas en el TLP. En este estudio, regiones seleccionadas como semillas en ínsula izquierda y región del cuadrado mostró menor conectividad en personas con TLP comparado con controles. (Sarkheil et al., 2020)

Además de describir diferencias en los valores de conectividad funcional se han descrito una relación entre los valores de conectividad cerebral en estado basal y algunas dimensiones clínicas. Por ejemplo, la presencia de síntomas disociativos se asocia con baja conectividad entre amígdala y el giro fusiforme, y aumento en valores de conectividad en amígdala y giro temporal superior medio derecho y lóbulo inferior izquierdo (Krause-Utz et al., 2018). Otro estudio, observó que los niveles de agresión se asocian con disminución en la conectividad de amígdala con corteza prefrontal y orbitofrontal y aumento en conectividad de amígdala y tálamo (Herpertz et al., 2017); niveles altos de impulsividad se correlacionaron de manera positiva con conectividad entre amígdala derecha e hipocampo (Westlund Schreiner et al., 2019), la conectividad de algunas redes como la DMN se correlacionó de manera positiva con los niveles de agresión y la red de saliencia correlacionó de manera positiva con las habilidades metacognitivas y de manera negativa con la agresión interpersonal (Quattrini et al., 2019). Esta relación con aspectos de funcionamiento interpersonal ha sido abordada recientemente, encontrando una mayor conectividad intralímbica asociado con un mayor deterioro del funcionamiento interpersonal. (Traynor et al., 2021)

4. Etiología del Trastorno límite de la Personalidad.

El antecedente de abuso en la infancia está fuertemente asociado al diagnóstico de Trastorno límite de la Personalidad y se presenta con una prevalencia que va del 30 al 90% (de Aquino Ferreira et al., 2018)(Marchetti et al., 2021). Padecer TLP implica trece veces más probabilidad de reportar antecedente de abuso en la infancia comparado con controles no clínicos, y tres veces más comparado con grupo de pacientes con otro diagnóstico. En un metanálisis que incluyó 11,366 pacientes el 71.1% de los pacientes reportan al menos una experiencia adversa. De acuerdo al tipo de abuso, el más común fue negligencia física, seguido de abuso emocional, abuso físico (36.4%), abuso sexual (32.1%)y negligencia emocional (32.1%) (Porter et al., 2020) (Battle et al., 2004).

Recientemente se ha estudiado el maltrato infantil desde sus subdimensiones. En el caso del TLP recientemente un metanálisis que incluyó un total de 7198 sujetos analizó el antecedente de invalidación parental y su relación con síntomas de TLP encontrando una relación positiva entre la invalidación parental y los síntomas del TLP, con un mayor efecto para la invalidación materna. (S. S. M. Lee et al., 2021). Además, se observa que la severidad del trastorno se relaciona con la gravedad y frecuencia del abuso, según lo reportado en dichos estudios (Lieb K et al., 2004). Por ejemplo, la presencia de abuso en la infancia es relacionado con mayor riesgo de autolesión, suicidio, y difusión en la identidad (Zanarini et al., 1989), mayor número de hospitalizaciones y un mayor impacto en el deterioro psicosocial. Además, la presencia de ciertos tipos de abuso, como abuso sexual se asocia con una deficiencia en la toma de decisiones y en los procesos de reconocimiento de emociones. (Gica et al., 2021).

En este sentido, los modelos teóricos explicativos del TLP enfatizan la interacción biológica y psicosocial en la determinación del diagnóstico, especialmente en algunas de sus características principales como lo es la regulación emocional y el deterioro social e interpersonal. Por ejemplo los niños con maltrato tienen menos actividad de juego diádico y juego simbólico, fallas empáticas, una pobre regulación del afecto y dificultad para entender sus estados emocionales (Kim & Cicchetti, 2010). Lo anterior además se ha descrito en población adulta (Germine et al., 2015). Es conocido que el desarrollo de la cognición social se encuentra íntimamente relacionada al desarrollo de una comunicación entre el niño y su madre, por lo que algunos han explicado la génesis del TLP asociado a la calidad de las experiencias tempranas con las figuras primarias y el desarrollo de la

mentalización o ToM (representación de segundo orden de los estados emocionales) así como de la regulación del afecto (Bateman & Fonagy, 2010) (Sharp et al., 2016).

En el TLP las experiencias internas tempranas no fueron adecuadamente espejadas con el cuidador primario. Si el padre falla en espejear el afecto del infante esto altera la capacidad de “etiquetar” (mentalización) el estado interno del infante, permaneciendo confuso, asimbólico y difícil de regular. El establecimiento de una representación de segundo orden (mentalización) del afecto crea la base para la regulación del afecto y el control del impulso (Sharp et al., 2016).

4.1 Maltrato Infantil y desarrollo cerebral.

Es indudable que las experiencias de la infancia generan un efecto en el cerebro que perdura hasta la edad adulta y lo anterior ha sido estudiado desde hace varias décadas. Los datos actuales muestran que el antecedente de adversidad en la infancia y maltrato infantil se asocia con cambios genéticos, fisiológicos y neurológicos a través de diferentes sistemas biológicos como el sistema endocrino, inflamatorio, cardiovascular, metabólico y cambios además en el funcionamiento y estructura cerebral. (Cooke et al., 2021).

Además, la presencia de adversidad en la infancia se relaciona con un efecto en los procesos de cognición social, como por ejemplo los estudios que se han realizado alrededor de la mentalización y función reflexiva que muestran que la adversidad temprana impacta sobre esta dimensión (Berthelot et al., 2019)

Los estudios de neurobiología en el maltrato infantil muestran que las estructuras afectadas por experiencias adversas en la infancia son principalmente aquellas que componen el circuito fronto-límbico. Este circuito se ha descrito como “*sensibles al estrés*” y particularmente vulnerables debido a su alta densidad de receptores a glucocorticoides y de hecho se han descrito ventanas de vulnerabilidad para algunas de estas estructuras. Estos muestran principalmente el efecto sobre estructuras como el cíngulo anterior, amígdala e hipocampo.

Se ha documentado disminución en volumen cerebral en estructuras frontales, giro fusiforme y giro occipital medio en individuos expuestos a deprivación en la infancia y disminución o diferencias en áreas somato sensoriales como Precúneo posterior y giro porcentual presente solo

en mujeres de esta misma muestra. Estas alteraciones en regiones somatosensoriales también se han observado con relación a la presencia de abuso sexual (Heim et al., 2013).

Además de las diferencias morfológicas, también se documenta un efecto de las adversidades sobre la activación cerebral, especialmente en estructuras límbicas. Al menos 19 estudios han encontrado diferencias morfológicas o estructurales en amígdala, hipocampo, tálamo, cuerpo caloso, y giro del cíngulo. Existen estudios que registran un aumento en la actividad cerebral en estas regiones en estado basal (Demers et al., 2018) así como en paradigmas como reconocimiento facial (Neukel et al., 2019). Además, al menos 25 estudios muestran la implicación de corteza prefrontal, giro anterior del cíngulo, corteza orbitofrontal y corteza prefrontal medial y dorsolateral. Estos estudios muestran una disminución en volumen de materia blanca (Bomyea et al., 2020)

5.-Planteamiento del problema

El Trastorno límite es una entidad diagnóstica altamente heterogénea, cuyos síntomas tienen impacto considerable en el funcionamiento laboral, personal y social de quien lo padece y la prevalencia en la población clínica y su asociación con conductas disruptivas como el abuso de sustancias y la conducta suicida lo colocan como un problema de salud pública. Se trata de una enfermedad multifactorial, en la que intervienen diversos factores, entre los que sobresale la presencia de adversidad en la infancia.

El estudio del TLP desde el punto de vista biológico ha requerido el desmenuzamiento del diagnóstico en dimensiones estudiadas. Una de estas dimensiones es la dimensión que engloba las dificultades interpersonales, las cuales pueden entenderse bajo el constructo de cognición social que se refiere a los procesos psicológicos relacionados a la socialización y que incluye conceptos como mentalización y teoría de la mente. En el caso del TLP esta falla se observa en las dificultades importantes para mantener relaciones interpersonales estables, basadas en la confianza y en la cooperación, que explican una gran parte de las conductas erráticas que observamos en estos pacientes.

A pesar de ser un constructo altamente estudiado, actualmente no es claro la manera y dirección del impacto en esta dimensión en las personas con TLP. Los hallazgos en las mediciones y paradigmas de cognición social muestran resultados diversos. Por un lado, se observan estudios que muestran un déficit en el desempeño, aunque hay un grupo de investigadores que reportan un mejor desempeño. Otros resultados no muestran diferencias en el desempeño. Esta discordancia en los resultados justifica en parte el estudio de esta dimensión en el presente estudio.

Por otro lado, el estudio de los diagnósticos psiquiátricos desde el punto de vista biológico se facilita con la aproximación dimensional. La evidencia muestra que el cerebro de las personas con TLP presenta diferencias en la morfología y funcionamiento, sobre todo de estructuras cerebrales que componen el circuito frontolímbico. Estas diferencias, han sido mostradas en estudios basados en tarea, y más recientemente en estudios de conectividad en estado basal. Esta última aproximación representa en los últimos años un nuevo paradigma para comprender el funcionamiento cerebral. Se trata de una propuesta que ve el funcionamiento cerebral como el resultado de la interacción de redes neuronales intrínsecas, entre las que destaca la Red neuronal por defecto, una red particular cuya activación se relaciona con procesos autoreferenciales y

procesos relacionados a la identidad y cognición social, por lo que es candidata para su estudio en el contexto del TLP y la cognición social.

Los hallazgos en el diagnóstico de TLP bajo el estudio de redes intrínsecas muestra que en el TLP existe una conectividad aberrante que se localiza con en mayor medida en regiones y estructuras del circuito frontolímbico y de la red neuronal por defecto de las redes intrínsecas.

El TLP es un diagnóstico altamente heterogéneo y multifactorial. Hasta hoy, no hay una teoría explicativa única de la génesis y la presentación del trastorno y aunque las diferentes aproximaciones difieren en algunos aspectos se observa que hay un factor común y que está relacionado con la presencia de adversidad en la infancia. La adversidad en la infancia en su forma de maltrato infantil es un antecedente que se observa en un alto porcentaje de las personas con TLP y que se ha planteado incluso como un factor causal. Por otro lado, hay evidencia suficiente del efecto que tienen estas experiencias en el desarrollo cerebral, especialmente en regiones implicadas en la regulación emocional y cognición social. De hecho, entre las dimensiones mas afectadas con la presencia de este antecedente se encuentra los procesos de socialización y la regulación emocional. En ese sentido, se justifica estudiar en maltrato infantil en el contexto del estudio clínico y biológico de la dimensión de cognición social ya que no puede hacerse a un lado el enorme impacto en el desarrollo cerebral que puede tener la adversidad en la infancia.

Es importante agregar que este protocolo implica una Investigación biomédica no terapéutica, y aunque no proporciona un beneficio directo al paciente, si contribuye al estudio de uno de los trastornos con mayor prevalencia y repercusión en cuanto a costos e impacto en la calidad de vida de los pacientes.

5.1 Justificación

Estudiar el TLP bajo un abordaje dimensional se encuentra en línea con las aproximaciones actuales en neurociencia que promueven la disección de las categorías diagnósticas en un intento por entender los fenómenos psiquiátricos desde una perspectiva biológica. En este caso, tomar la dimensión de cognición social, ayuda a entender y contribuir con información a una de las dimensiones con mayor impacto clínico, así como una dimensión que está relacionada a una controversia debido a la inconsistencia en los datos que se observan.

Los resultados de este estudio contribuirán a esclarecer esta controversia ofreciendo datos de un grupo de personas con TLP y comparando con personas sin el diagnóstico. Además, incluir el antecedente de maltrato en la infancia propone estudiar el diagnóstico incluyendo un factor de riesgo que podría contribuir a esclarecer la alta variabilidad en los resultados.

5.2 .-Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en las mediciones clínicas de cognición social evaluadas con el MASC , así como en los valores de conectividad cerebral de regiones relacionadas con la cognición social en personas con trastorno límite de la personalidad comparado con controles sanos; y de que manera se relaciona el maltrato infantil con ambas mediciones?

Hipótesis

Existen diferencias en las mediciones clínicas de cognición social así como en las mediciones de los valores de conectividad cerebral de las regiones que han sido asociadas. Se espera un mejor desempeño en el paradigma de cognición social, además de un aumento en valores de conectividad de las semillas situadas en corteza prefrontal medial, y amígdala.

Además, se espera que los niveles de maltrato infantil se relacionen con un peor desempeño en las mediciones de cognición social, así como en los valores de conectividad cerebral

5.3 Objetivos.

Objetivo Primario

Evaluar las diferencias en las mediciones de cognición social y valores de conectividad cerebral en mujeres con TLP y un grupo control

Objetivos Secundarios

- Evaluar el efecto del maltrato infantil sobre las variables clínicas de cognición social en Pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad y controles sin psicopatología y la respuesta neural asociada en estado basal

- Evaluar las diferencias en las mediciones de impulsividad y agresión en pacientes con TLP comparado con controles y la respuesta neural asociada evaluada en estado basal
- Evaluar el efecto de las mediciones de funciones ejecutivas en el desempeño en pruebas de cognición social .

5.4 Hipótesis

Existen diferencias en las mediciones clínicas de cognición social así como en las mediciones de los valores de conectividad cerebral de las regiones que han sido asociadas. Se espera un mejor desempeño en el paradigma de cognición social, además de un aumento en valores de conectividad de las semillas situadas en corteza prefrontal medial, y amígdala.

Además, se espera que los niveles de maltrato infantil se relacionen con un peor desempeño en las mediciones de cognición social, así como en los valores de conectividad cerebral

6. Material y métodos

6.1 Tipo de estudio

De acuerdo a la clasificación descrita por Feinstein (Feinstein, 1985) se trata de un estudio Comparativo, Observacional, transversal, homodémico.

6.2 Población en estudio

Se incluyeron sujetos femeninas entre 18 y 50 años de la consulta externa de la Clínica de Neuropsiquiatría ISSSTE con diagnóstico de Trastorno Límite de la Personalidad según el DSM-IV TR. Este estudio se limitó a la inclusión de pacientes femeninas ya que la evidencia muestra que hasta el 75% de las personas con TLP son mujeres, además con el objetivo de disminuir la variable confusora del género en las mediciones clínicas y de conectividad

Tabla 4 Criterios de selección para el grupo TLP

Inclusión	<ul style="list-style-type: none">• Mujeres con edades entre 18 y 50 años• Lateralidad derecha• Índice de masa corporal mayor o igual a 18.5 y menor o igual a 30.5• Los pacientes deben aceptar voluntariamente su participación en el estudio y firmar consentimiento informado.
Exclusión	<ul style="list-style-type: none">• Comorbilidad en eje I Esquizofrenia o Trastorno bipolar, Abuso Actual de Sustancias, Historia de Diagnóstico de TOC. Excepto Depresión.• Enfermedad crónica, cardiovascular, problemas neurológicos como epilepsia, etc.• Mujeres embarazadas o sospecha del mismo.
Eliminación	<ul style="list-style-type: none">• Decidir retirarse del estudio antes de terminar las evaluaciones correspondientes• Evaluaciones incompletas

El grupo control fueron reclutado por medio de anuncios colocados en la unidad de atención. Se incluyeron sujetos en quienes se descartó psicopatología a través de la versión en español de la

Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI, además se descartó diagnóstico de eje II evaluado mediante escala de tamizaje SCID-II, siendo evaluados los ítems positivos por médico psiquiatra.

6.3 Instrumentos de medición

6.3.1 Entrevista diagnóstica para límites revisada (DIB-R)

La versión original fue elaborada en la década de 1970 con el objetivo de conseguir fiabilidad diagnóstica en el caso específico de los pacientes límites. (Lieb et al., 2004). Explora los 2 años previos al momento de la entrevista y evalúa 4 dimensiones del TLP: impulsividad, afecto, psicosis y relaciones interpersonales, permite determinar la gravedad. La validación española del instrumento tiene una consistencia interna de 0.89, fiabilidad interevaluador 0.94, sensibilidad 0.81, especificidad 0.94, validez convergente 0.59. En el Instituto Nacional de Psiquiatría se realizó un estudio de esta escala encontrando una sensibilidad de 0.72 y especificidad de 1.00 con un punto de corte de 7 permitirá tener una medición de los distintos factores de TLP de manera ordinal, que será tomada como información sobre la severidad

6.3.2 Escala de Impresión Clínica Global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP):

Diseñada con el objetivo de evaluar tanto la severidad como el cambio post intervención en pacientes diagnosticados de trastorno límite de la personalidad (TLP). Está compuesta por 10 ítems que puntúan los nueve dominios psicopatológicos relevantes del TLP y una puntuación global adicional. Muestras buenas características de validez, fiabilidad (alfa de 0,85 y 0,89; CCI: 0,86 y 0,78), una adecuada sensibilidad al cambio y una estructura factorial de dos factores que explican el 67,4% de la varianza total

6.3.4 MINI (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional).

Es una entrevista diagnóstica estructurada. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Esta entrevista está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de trastornos psicóticos) se presentan en un recuadro gris, una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los principales

criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos (Sheehan et al., 2010)

6.3.5 Escala de impulsividad de Barrat

Escala auto aplicable para evaluar impulsividad. Consta de 30 preguntas, agrupadas en tres subescalas: Impulsividad cognitiva, impulsividad motora e impulsividad planeada; cada escala consta de 8, 10 y 12 ítems respectivamente. Cada pregunta tiene cuatro posibles respuestas (raramente o nunca, ocasionalmente, a menudo, siempre o casi siempre. Posee una consistencia interna elevada con alfa de Cronbach de 0.89 y fiabilidad test- re test de 0.89 tras dos meses.

6.3.6 Inventario de hostilidad de Buss-Durkee.

La versión original está compuesta por 29 ítems que hacen relación a conductas y sentimientos agresivos. Estos 29 ítems están codificados en una escala tipo Likert de cinco puntos (1: completamente falso para mí; 2: bastante falso para mí; 3: ni verdadero ni falso para mí; 4: bastante verdadero para mí; 5: completamente verdadero para mí) y se estructuran en cuatro sub-escalas denominadas: agresividad física, compuesta por nueve ítems, agresividad verbal, compuesta por cinco ítems, ira, compuesta por siete ítems y, finalmente, hostilidad, compuesta por ocho ítems. Los coeficientes de fiabilidad encontrados en el estudio original, éstos fueron satisfactorios: desde 0,72 para la escala de agresión verbal, hasta 0,85 para la escala de la agresión física. Por otra parte, la fiabilidad test-retest a las 9 semanas de la primera aplicación osciló entre un coeficiente de 0,20 para la escala de agresión verbal, y de 0,45 para la física (Rodríguez, s/f)

6.3.7 Test de Leer la Mente en los Ojos.

Incluye la inferencia del estado mental de una persona solamente proporcionando información de la mirada de esa persona. A cada participante se le solicita elegir para cada par de ojos uno de cuatro descripciones de estados mentales. La prueba es evaluada con la adición de un número a cada estado mental identificado correctamente. Se trata de una prueba que evalúa el primer estado de la atribución de un estado mental, el “rápido, automático e inconsciente” decodificación del lenguaje de los ojos sin una deducción cognitiva subsecuente, que es la inferencia o razonamiento del estímulo o segunda fase de la discriminación mental (Baron-Cohen et al., 2001). De acuerdo

con Barón-Cohen, el RMET incluye el primer estado de la atribución de estados mentales. Se refiere al “automático, inconsciente y rápido” decodificación del “lenguaje” de los ojos sin la deducción cognitiva subsecuente.

El paradigma ha sido validado en la descripción de las subescalas en base a clasificación de Valencia positiva (8 ítems, i.e. juguetón, fantaseando, pensativo, amistoso, interesado, coqueto, confiada), negativo (12 ítems, i.e. disgustado, preocupada, arrepentido, acusador, dudoso, preocupado, desafiante, hostil, cautivos, desconfiado, nervioso, suspicaz) and neutral (16 ítems, i.e. deseo, insistente, uneasy, abatido, preocupado, cautelosa, escéptico, anticipado, contemplativo, decisiva, tentativo, pensativo, interesado, reflexivo, serio, preocupado).

6.3.8 Película para la evaluación de la Cognición Social (MASC)

Se trata de un video de 16 minutos acerca de dos hombres y dos mujeres teniendo una cena. El video es pausado en ciertos puntos y los participantes contestan un total de 45 preguntas de opción múltiple. Los participantes reciben la instrucción de hacer inferencias acerca de lo que los personajes piensan, sienten, o intentan decir. Incluye 15 ítems que requieren la interpretación de emociones, 14 de intenciones, 4 pensamientos. Ha presentado alta confiabilidad interevaluador (ICC = 0.99), y alto confiabilidad test-re test $r = 0.97$, así como alta consistencia (Cronbach's $\alpha = 0.86$) (Dziobek et al., 2006) Además, ha mostrado ser útil para discriminar entre un grupo de pacientes con Asperger y controles.

Durante el video los participantes responden a 46 preguntas de opción múltiple acerca de las emociones, los pensamientos y las intenciones de los protagonistas. Solo una respuesta es correcta. Las opciones de respuestas incluyen 1) correcta atribución de ToM; 2) Error excesivo de ToM (un estado mental es atribuido cuando no hay razón de); 3) Error de reducción en ToM (un estado mental que está presente y no es atribuido) y 4) ausencia de inferencia mental (atribución de causalidad física en vez de estado mental). Los errores se clasifican en hipermentalización, hipomentalización, y ausencia de mentalización.

La duración aproximada es de 30 a 45. La prueba evalúa la comunicación no verbal (ítem 2,25,33), ironía (ítem 6), Sarcasmo (ítem 26,39), reglas sociales implícitas, falso creencia, e insinuación. Además, se incluyen 6 preguntas control. Se trata de un instrumento que evalúa una interacción

teóricamente universal (Michael está interesado románticamente en Sandra, Betty quiere ser una buena amiga con Sandra, Betty se muestra desinhibida por el alcohol, Michael quiere ganar un juego de mesa etc Las opciones de respuestas incluyen 1) correcta atribución de ToM; 2) Error excesivo de ToM (un estado mental es atribuido cuando no hay razón, se trata de un proceso cognitivo que implica hacer supuestos acerca de los estados mentales de los otros que van mas allá de lo observable ; 3) Error de reducción en ToM (un estado mental que está presente y no es atribuido) y :4) ausencia de inferencia mental (atribución de causalidad física en vez de estado mental)

6.3.9 Tareas Cognitivas

6.3.9.1 Juego de Azar de Iowa.

La tarea consiste en la presentación de 4 barajas en una pantalla. Se les indica que cada vez que eligen una carta ganarán dinero del juego. Pero a veces la elección de la carta implica una pérdida de dinero. La meta del juego es ganar tanto dinero como sea posible. Por cada carta tomada otorgará al participante una recompensa (\$100 para las cubiertas A y B; \$50 para las cubiertas C y D). De vez en cuando, una carta también tendrá un castigo (A y B tienen castigo total de \$1250 por cada diez tarjetas; C y D tienen un castigo total de \$250 por cada diez tarjetas). Las cubiertas A o B conducirán a las pérdidas a lo largo del juego, y la baraja C o D conducirá a ganancias. La baraja A diferencia de B y la cubierta C diferencia de D en el número del excedente de los ensayos que las pérdidas se distribuyen: A y C tienen cinco tarjetas más pequeñas de la pérdida para cada diez tarjetas; B y D tienen una tarjeta más grande de la pérdida para cada diez tarjetas (Harman, 2011) La variable dependiente principal es el total de cartas ventajosas seleccionadas menos el total de cartas desventajosas seleccionadas en 100 intentos. Un puntaje mayor refleja una decisión ventajosa.

6.3.9.2 Tarea de “Stop signal” (señal de alto).

Evalúa la habilidad para suprimir una respuesta que ya no es requerida o inapropiada. En el paradigma estándar los sujetos realizan una tarea de tiempo de reacción (tarea primaria, go task) en respuesta a la forma del estímulo, por ejemplo, presione tecla izquierda para un cuadrado, y derecha para un círculo. De manera ocasional este estímulo es seguido por un tono (señal de stop) que instruye al individuo a parar su respuesta. Los sujetos suelen inhibir la respuesta cuando la señal de alto se presenta cerca de la presentación del estímulo, pero no cuando la señal

es presentada cerca del momento de la ejecución de la respuesta. Los sujetos pueden inhibir la respuesta solo cuando el retraso entre el estímulo de siga y el de pare es corto (50ms). Cuando es más largo el estímulo de pare ya no alcanza a inhibir el estímulo de go iniciado. El modelo que explica esta respuesta es mostrado como y una carrera entre un proceso de siga y un proceso de pare.

Provee un paradigma para medir el tiempo de respuesta de la señal de alto (SSRT) basado en una "carrera" entre dos tendencias de respuesta la de go y la de alto. El tiempo de reacción de la señal de alto (SSRT) es una medición del control inhibitorio. Se utilizará el software STOP-IT (Windows executable software for the stop-signal paradigm), diseñado por Verbruggen y Logan.

6.3.9.3 Función Inhibitoria

Evalúa la habilidad de suprimir una respuesta que es incorrecta en un contexto específico (Stins, Polderman, Boomsma, & de Geus, 2008). Se trata de una tarea en la cual los participantes ven un estímulo (Flecha) que se presenta en un momento al cual debe responder. Este estímulo está rodeado por elementos distractores o facilitadores Congruentes-Incongruentes). Fue diseñada por Eriksen y Eriksen (Eriksen & Eriksen, 1974) con la finalidad de evaluar el impacto de una interferencia en la identificación de estímulos en tareas de no búsqueda. El llamado efecto Flanker forma parte de una serie de manipulaciones experimentales. diseñadas para valorar, mediante el tiempo de reacción, los procesos inhibitorios.

Los participantes deben mantener la atención en espera de una flecha central en el monitor de la computadora (flecha diana) cuya dirección les indica el botón que deberán presionar para responder correctamente. La flecha central se encuentra "flanqueada" por otras flechas que pueden estar en la misma dirección de la flecha diana (congruentes) y por lo tanto, facilitar la respuesta del sujeto) o en dirección opuesta (incongruente). Los participantes deben por lo tanto, inhibir la información contradictoria presentada por los "flankers" incongruentes, lo que ocasiona un aumento en el tiempo de reacción ante estos estímulos. La diferencia entre tiempo de reacción a estímulos congruentes y tiempo de reacción ante incongruentes es considerada una medida del tiempo que toma la inhibición cognitiva en el sujeto y se denomina "efecto flanker" El efecto flanker es la diferencia entre el tiempo de respuesta a congruentes (estímulos sin interferencia) y el tiempo de respuesta a incongruentes (estímulos con interferencia). Mide la habilidad para

suprimir una respuesta que es inapropiada en un determinado contexto, es decir la inhibición cognitiva.

Por otro lado La tarea de Go/No go se utiliza para medir la inhibición de la respuesta o la atención sostenida y emplea un flujo continuo de dos estímulos diferentes para los cuales se debe tomar una decisión binaria, de modo que un tipo de estímulo requiera una respuesta (go) y el otro tipo de estímulo solicite que el participante retenga una respuesta (no-go).

6.3.9.4 Tarea de Wisconsin

Es una prueba para evaluar la flexibilidad mental, la capacidad de abstracción y la formación de conceptos. Se han utilizado algunos índices de desempeño incluidos los errores totales, las respuestas perseverantes, los errores perseverantes y el número de categorías completadas. Está integrada por 128 tarjetas y se muestra en la pantalla de un ordenador. Cada tarjeta contiene una combinación diferente (formas, colores y cantidades). Se muestran cuatro cartas clave en la parte superior de la pantalla como guía para ayudar a determinar cuál de las cuatro pilas de fichas está ordenada para la carta superior del mazo. Se revela una carta a la vez, y la carta visible se hace coincidir con las cartas clave en función de la regla particular (desconocida para el examinado) para un conjunto determinado. Después de que se hayan emparejado diez con éxito, el conjunto se completa y la regla de clasificación cambia (también es desconocida para el examinado). La nueva regla debe descubrirse utilizando la prueba y el error a través de los comentarios recibidos después de clasificar cada carta.

En la prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin aparecen varias variables relevantes. Por un lado, el número de aciertos, es decir, los aciertos totales que el sujeto realiza en la tarea. Otra variable relevante es el número de categorías conseguidas (cuando el sujeto responde diez veces consecutivas de forma correcta ante la misma categoría). Por último, en lo que respecta al número de errores, la tarea computa los errores perseverativos (es decir, ante un cambio de categoría, que el sujeto persevere con el criterio anterior), errores no perseverativos (errores que no se deben a la aplicación de la relación anterior, sino errores debidos al azar) y errores de mantenimiento del set (cuando el sujeto, a mitad de una categoría, responde con otro criterio, para posteriormente volver a la categoría adecuada).

6.3.9.5 Torre de Londres

Evalúa la habilidad para planear y resolver problemas. El objetivo es mover las fichas de colores de una configuración original o inicial a la configuración meta que se muestra en un tablero de pantalla en el menor número posible de movimientos (Piper et al., 2015).

6.3.10 Inventario de trauma en la infancia (CTQ).

Es un cuestionario auto-aplicable que evalúa el abuso infantil o en la adolescencia. Las preguntas se presentan en formato Likert de 5 puntos desde nunca, hasta muy frecuente. Los constructos evaluados son el emocional, la negligencia física, abuso físico y abuso sexual. Contiene cinco subescalas, tres de ellas evalúan abuso y dos negligencias, cada subescala tiene cinco ítems, y hay una escala de tres ítems de negación-minimización para evaluar un sesgo. Los puntos de corte para abuso físico son 8, abuso sexual 06, abuso emocional 09, negligencia física 08 y negligencia emocional 10. La sensibilidad y especificidad de estos puntos de corte se reporta en 89% y 97%. (Hernandez et al., 2013)(Bernstein & Fink, 1999).

6.4 Cálculo de Muestra

Se ha mostrado que en estudios de resonancia magnética, para un alfa de .05 y un poder de 80% al menos 12 sujetos son requeridos (Desmond & Glover, 2002)(Poldrack et al., 2017)

6.5 Imagen Cerebral

La adquisición de imágenes se obtuvo a través de un estudio de resonancia magnética el cual se llevó a cabo en una máquina Philips Ingenia 3T, en un tiempo aproximado de 45 minutos por sujeto y se obtuvieron las siguientes imágenes:

- Secuencia T1 de alta resolución para el análisis volumétrico (VBM), con las siguientes especificaciones: tamaño de matriz 512x512; 180 cortes axiales; resolución de voxel 0.47x0.47x1 mm³; TE/TR/TI = 3.93 ms/2000 ms/710 respectivamente; ángulo de giro 15 grados.
- RMF-reposo: 7-min mínimos de resting state scan multiecho echo planar imaging (EPI) sequence con los siguientes parámetros: 180 time points; TR = 2000 msec; flip angle =

90°; 34 slices; voxel size = $3 \times 3 \times 3$ mm con separación (gap) de 0,3 mm. La adquisición de imágenes se llevará a cabo en el laboratorio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

6.5.1 Preprocesamiento

Antes de realizar el análisis de los datos con el fin de identificar las regiones involucradas en la tarea de interés, definida por el paradigma experimental utilizado, es necesario preparar las imágenes con los siguientes pasos:

- *Realineación (Realignment)*: Esta etapa corrige los movimientos de la cabeza del sujeto durante el estudio, con la finalidad de que cada voxel corresponda a la misma ubicación en el cerebro en todas las imágenes. La corrección asume tres movimientos de rotación y tres de traslación, considerando el cerebro del sujeto como un cuerpo rígido (es decir, que su tamaño y forma no varían durante el experimento). En general, la corrección es adecuada para movimientos pequeños y/o lentos, pero falla en el caso de movimientos bruscos (por ejemplo, el resultante de un estornudo)
- *Normalización (Normalization)*: Esta etapa es, en cierto modo, una generalización del paso anterior, en este caso con el fin de moldear las imágenes del sujeto a las de un patrón estandarizado. Esta transformación ya no asume que el cerebro es un cuerpo rígido y permite modificaciones locales, de modo de que, por ejemplo, el hipocampo de todos los sujetos se encuentre en el mismo lugar, independientemente de la forma y del tamaño del cerebro de cada uno. Esto también permite la utilización de un sistema de coordenadas (x, y, z) estándar, usualmente definido por Talairach basado en un cerebro patrón conocido como MNI152 (promedio de 152 cerebros).
- *Suavizado (Smoothing)*: Esta etapa consiste en aplicar un filtro espacial a las imágenes, típicamente siguiendo una función de Gauss tridimensional. En esencia, esto implica una homogeneización de las imágenes, lo que genera una pérdida de resolución espacial (como lo sería, por ejemplo, ver una proyección fuera de foco). Sin embargo, este paso es necesario a fin de eliminar las diferencias residuales en la anatomía de los sujetos (es decir, lo que no pudo ser ajustado satisfactoriamente durante la normalización), así como para

aumentar la relación señal-ruido y, finalmente, permitir el análisis de las imágenes utilizando estadística paramétrica

6.5.2 Análisis de conectividad cerebral

Cada vóxel es analizado de forma independiente y la respuesta hemodinámica esperada es modelada de manera específica y sometida a un análisis de regresión. El modelo general lineal es un método de análisis estadístico en el que se diseña un modelo que compara la señal con la señal “ideal” esperada para . Se llevó a cabo un análisis basado en semilla, se seleccionaron las siguientes regiones de acuerdo a resultados previos en la literatura (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 5 Semillas:

Tabla 2. Regiones de Interés y coordinadas MNI (x,y,z)

Region	x	y	z	
MPFC	-1	49	-5	(Visintin et al., 2016)
MPFC_L	-4	52	16	(Visintin et al., 2016)
ACC_R	10	35	2	(O’Neill et al., 2015)
ACC_L	-10	35	2	(O’Neill et al., 2015)
PCN_R	7	-60	21	(O’Neill et al., 2015)
PCN_L	-7	-60	21	(O’Neill et al., 2015)
iMTG_R	50	-54	2	(Visintin et al., 2016; Wolf et al.,
AMYG_R	33	-1	-29	(Frick et al., 2012)
AMYG_L	-33	-3	-18	(Mier et al., 2013)
aINS_R	46	-66	16	(Sorg, 2013)
aINS_L	-33	9	6	(Sorg, 2013)
pINS_R	48	9	0	(Sorg, 2013)
pINS_L	-45	-12	3	(Sorg, 2013)

Seeds: ACC, anterior cingulate cortex; AMYG, amygdala; INS, insular cortex; mPFC, medial pre-frontal cortex; MTG Medial temporal gyrus ; PCN, precuneus

Fig 2. Semillas seleccionadas

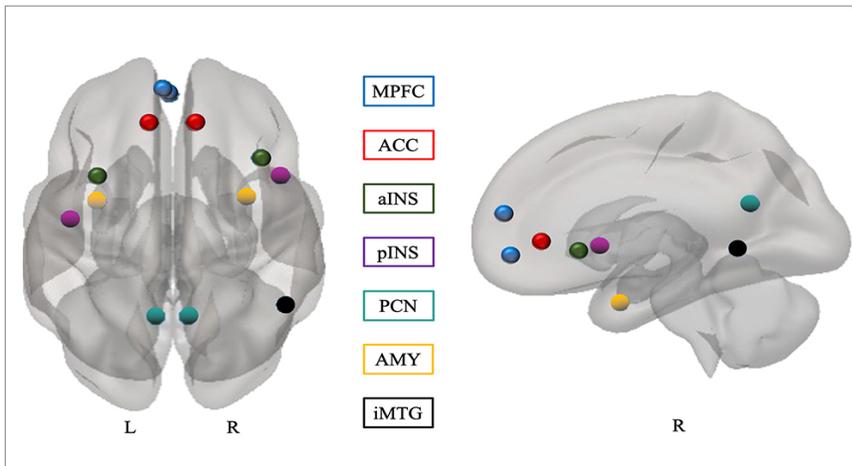
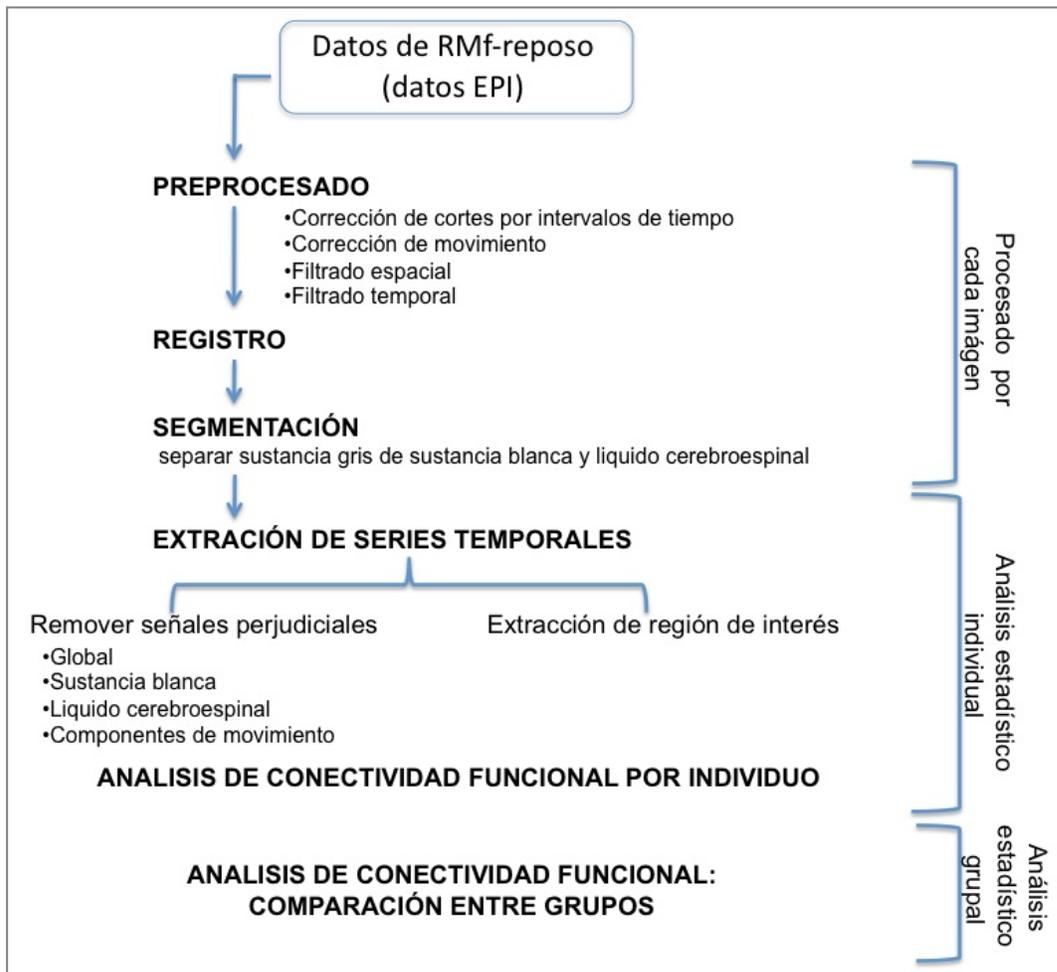


Fig 1. Corteza medial prefrontal (MPFC), $x = -1, y = 49, z = -5$; la corteza medial prefrontal izquierda (MPFC_L), $x = -4, y = +52, z = +16$; la corteza anterior del cíngulo (ACC), $x = \pm 10, y = 35, z = 2$; el Precúneo (PCN) $x = \pm 7, y = -60, z = +21$; el giro medio temporal Inferior derecho (iMTG_R), $x = +50, y = -54, z = +2$; amígdala derecha (AMYG_R), $x = +33, y = -1, z = -29$; amígdala izquierda (AMYG_L), $x = -33, y = -3, z = -18$; ínsula anterior derecha (INS_R), $x = +46, y = -66, z = +16$; ínsula anterior izquierda (INS_L) $x = -33, y = +9, z = +6$; ínsula posterior derecha (INS_R), $x = +48, y = +9, z = 0$; ínsula posterior izquierda (INS_L) $x = -45, y = -12, z = +3$



Tomado de: Análisis de la conectividad funcional con resonancia magnetica: una alternativa para mejorar el tratamiento del cerebro adicto.

6.6 Análisis estadístico

El analisis fue realizado utilizando el software SPSS 22. Se obtuvieron datos descriptivos para todas las variables socio demográficas. Las comparaciones de las variables clínicas se realizar mediante comparación de medias y/o medianas (T student, U Mann-Whitney.) Correlaciones de Pearson para las variables clínicas y los índices de conectividad funcional.

Manejo de los datos

En el caso de las variables cognitivas se detectaron casos perdidos (n=3). De acuerdo a la recomendación en la literatura y de acuerdo a un porcentaje de valores perdidos menor al 10% se

llevo a cabo un manejo de los mismos con remplazo por sustitución de medias (Fox-Wasylyshyn & El-Masri, 2005). Para todas las variables se aplicaron pruebas de normalidad.

Tabla 6. Datos atípicos y variables que no mostraron distribución normal

Variable	Datos atípicos Hasta 1.5 DE (Caso)	Datos atípicos Hasta 3 DE. (Caso)	Prueba de Shapiro-wilk
Hipomentalización	-	-	<.05 en TLP
Abuso Sexual	(19,20)		<.05
Negligencia Emocional	3,4		>.05
Abuso Físico	-	-	<.05
Negligencia Física	-	13	<.05
Iowa Índice	20,15	24	<.05
Ventajosa	20, 15	24	<.05
Iowa_TR_Ventajosa	32	29	<.05 CN
Iowa_Respuesta desventajosa	15,20	24	<.05
Iowa_TR_Desventajosa	29		<.05 CN
WSCT_Categorías Completas	-	-	<.05 TLP
WSCT_Respuesta perseverativa	29,13	-	>.05
WSCT_Erros no perseverativos	29,13,12	-	>.05
Efecto Flanker	22	-	>.05
Aciertos No go		12,13,17,23,21,29.	<.05
Tiempo de respuesta de errores por comisión	7,8,9,12,20,30	-	>.05

7. Resultados

7.1 Variables Sociodemográficas y Clínicas.

Se incluyeron en total 33 sujetos, de los cuales 18 fueron con diagnóstico de Trastorno límite de Personalidad y 13 sujetos sin psicopatología actual evaluada mediante MINI. El diagnóstico de TLP fue realizado por el médico psiquiatra tratante y corroborado por un médico psiquiatra con experiencia en TLP mediante la entrevista para diagnóstico de Trastorno Límite de Personalidad, se utilizó un punto de corte de 7 para la escala clinimétrica (Barrachina et al., 2004). Para evaluar la severidad del diagnóstico se aplicó la escala de impresión global para pacientes con Trastorno Límite de Personalidad (ICG-TLP-S). El grupo control fueron reclutado por medio de anuncios colocados en la unidad de atención. Se incluyeron sujetos en quienes se descartó psicopatología a través de la versión en español de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI, además se descartó diagnóstico de eje II evaluado mediante escala de tamizaje SCID-II, siendo evaluados los ítems positivos por médico psiquiatra (Tabla 4, Tabla 5).

Tabla 4. Estadísticos descriptivos variables sociodemográficas.

	TLP (n= 18)		No - TLP (n= 15)		
	Medi	DE	Media	DE	
Edad	31.17	9.52	32.80	8.65	p= .613
Escolaridad años	15.06	2.226	15.29	2.58	p=.533
Estado Civil					p= .251
Soltera, n (%)	10	(30.3)	10	(30.3)	
Casada/U.Libre n	5	(15.1)	7	(21.2)	
Divorciada n (%)	0	0	1	(3.0)	
Ocupacion					p=.314
Hogar, n (%)	0	0	2	21.2	
Empleado, n (%)	11	33.3	7	21.2	
Estudiante, n (%)	6	18.1	5	15.1	
Desempleado, n	1	3.0	0	0	
Independiente, n	0	0	1	3.0	
Lateralidad					
Diestra (%)	18	(100%	15	(100%)	

Tabla 5. Comorbilidad Psiquiátrica y Medicación

	TLP (n= 18)	
	n	%
Trastornos, n (%)		
Actual TDM	11	38.9
Pasado TDM	18	100
Fobia social	1	5.5
Fobia específica	1	5.5
Trastorno de pánico actual	1	5.5
Trastorno de pánico pasado	1	5.5
Trastorno de ansiedad	1	5.5
TPEPT actual	1	5.5
Medicación, n (%)		
Sin Medicación	1	5.5
ATD	9	50
ATD/AAP	3	16.6
ATD/ AAP/AED	2	11.1
ATD/AAP/BZD	2	11.1
ATD/AAP/ AED/BZD	1	5.5

TDM, trastorno depresivo mayor; TPEPT, trastorno

7.2 Comparación entre grupos variables Sociodemográficas y Clínicas.

Se llevó a cabo comparación de medias con T de student para aquellas variables que mostraron distribución normal y prueba U de Mann Whitney para comparación de las variables que no mostraron normalidad. Para disminuir la probabilidad de error tipo I al violar la suposición de que las varianzas son iguales en ambos grupos (homogeneidad en varianzas) en las variables que por la prueba de Levene no se mostró homogeneidad en las varianzas (MASC total $p=.010$, DES $p=.025$ y abuso emocional $p=.018$) se tomó el valor de la prueba t modificada (Welch's t-test). No se encontraron diferencias entre grupos en las medias de edad y escolaridad evaluada en años de estudio. En relación con las variables clínicas, en el grupo de TLP la media en el puntaje de la Escala de Impulsividad de Barrat fue 13.36 (95% CI, 2.0,24.63) mayor que en el grupo control. Lo mismo para la escala de Agresión de Buss-Durkee con una diferencia en el puntaje de media 19.16 (95% CI, 3.07, 25.25). Para la Escala de experiencia disociativos se mostró una diferencia de 20.34 (95% CI,7.83,32.85) mayor en el TLP.

Para las mediciones de Maltrato infantil se observó mayor puntaje en el grupo de TLP para el puntaje total $t(24.69)=4.11, p=.000$, así como las subescalas de negligencia emocional $t(31)=2.993, p=.006$, abuso emocional $t(24.63)=5.017, p=.000$ y Negligencia física $U=60.0, z=-2.75, p=.006$. No se observaron diferencias en abuso físico $U=83.5, z=-1.89, p=0.059$ y abuso sexual $U=95.5, z=-1.48, p=.137$.

De acuerdo con los puntos de corte propuestos por el autor del instrumento CTQ para la evaluación de maltrato en la infancia, se observó que para el total de la muestra el 48.5% presento abuso físico, el 63.6% negligencia emocional, 81% abuso emocional, 39.4% negligencia física; 57.6 abuso sexual.

La frecuencia del subtipo de abuso en cada grupo se muestra en la tabla grupo mostró diferencias en el tipo de abuso de negligencia física (Tabla 6)

Tabla 6. Resultados categóricos por tipo de Maltrato

	No TLP n (%)	TLP n (%)	
Abuso sexual	7(46.6%)	12 (66.6%)	.211
Abuso físico	5 (33.3%)	11 (61.1%)	.107
Abuso emocional	10 (66.6%)	17(94.4%)	.05
Negligencia emocional	8 (46.6%)	14 (77.7%)	.06
Negligencia física	2 (13.3%)	11 (61.1%)	.00

Las diferencias entre grupos observadas en los puntajes de las variables de cognición social, aunque mostraron un menor desempeño en las pruebas en el grupo de TLP, las diferencias no fueron significativas (Tabla 7).

Tabla 7 Estadística Descriptivo y comparaciones de grupo para sociodemográficas y clínicas.

	TLP (n= 18) Media DE	No - TLP (n= 15) Media DE	p-value
MASC TOTAL	30.00 ±5.3	31.03 ±2.58	p=.449 ^a
Tipo de error			
Hipermentalización	6.00 ±2.89	5.23 ±2.7	p=.538 ^a
Hipomentalización	5.83 ±4.23	6.13 2.77	p=.686 ^b
No Mentalización	3.28 ±2.19	3.53 3.15	p=.714 ^a
RMTE	25.06 ±3.26	25.73 ±4.3	P=.614 ^a
Impulsividad Barrat	63.50 ±14.09	50.15 ±15.50	p= .022 ^a
Buss-Perry	91.25 ±20.95	72.08 ±19.85	p= .021 ^a
DES	30.28 ±19.93	9.94 ±7.63	p= .003 ^a
CTQ TOTAL	59.06 18.63	38.87 8.50	p=.001 ^a
Subescalas de CTQ			
Abuso Emocional	16.56 ±5.31	9.53 ±2.41	p=.000 ^a
Abuso Sexual	9.00 mdn	5.00 mdn	p=.137 ^b
Negligencia Emocional	11.44 3.63	7.93 ±3.15	p=.006 ^a
Abuso Físico	7.00 mdn	9.00 mdn	P=.059 ^b
Negligencia Física	9.50 mdn	6.00 mdn	P=.006 ^b
DIB-R	7.78 1.5		
ICG-TLP	44.94 11.10		

Los datos son presentados en medias \pm desviación estándar a menos que otra forma sea especificado. mdm, mediana; MASC, Película para la evolución de la cognición social; RMTE, Test de Leer la mente a través de los ojos; CTQ, Cuestionario de trauma en la infancia; DES, Escala de experiencias disociativas; DIB-R, Entrevista para diagnóstico de TLP; ICG-TLP, Escala de Impresión Global.

^a Two-sample two-tailed t-test.

^b Mann–Whitney U test.

En los resultados de las variables cognitivas se observó una diferencia de media en la variable de Efecto Flanker con puntaje mayor en el grupo de TLP $M=12.13$ (95% CI, .050,24.21). Las diferencias en el resto de las comparaciones no mostraron significancia estadística (Tabla 8)

Tabla 8 Estadística Descriptivo y comparaciones de grupo para variables cognitivas

	TLP		No - TLP		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	
Respuesta Inhibitoria					
Efecto Flanker	29.08	16.52	16.95	17.43	.049
Aciertos No/go	127.47	53.36	127.27	57.67	>0.05
Tiempo de reacción de	438.42	80.38	468.40	102.92	>0.05
IOWA					
Indice	5.39	15.51	4.68	18.29	>0.05
Elecciones Ventajosas	52.70	8.25	52.34	9.14	>0.05
TR ventajosas	2205.81	1001.87	2314.06	1146.57	>0.05
Elecciones	47.30	8.51	47.66	9.14	>0.05
TR desventajas	2370.11	875.56	2408.49	1502.37	>0.05
Tarea Wisconsin					
Respuesta correcta	75.08	21.05	84.66	13.55	>0.05
Error Total	51.58	22.75	42.53	14.56	>0.05
Error Perseverativo	27.09	15.81	28.07	12.89	>0.05

Los datos son presentados en medias \pm desviación estándar

El análisis de la correlación entre las variables de cognición social y las variables de las pruebas cognitivas no mostró valores significativos al analizar ambos grupos. En el grupo de TLP se observó una correlación positiva entre el número de errores por hipermentalización y el tiempo de respuesta de los errores por comisión en la tarea de Go/No-go $r=.49$, $p=0.035$, así como entre el número de errores por hipo mentalización y el tiempo de respuesta de las respuestas desventajas en la tarea de Iowa $r=.49$, $p=0.035$, y el Efecto Flanker $r=.55$, $p=0.018$.

7.3 Efecto del Maltrato Infantil Sobre las Variables Clínicas.

En el análisis por grupos separados se observó una correlación negativa entre el puntaje de Negligencia emocional y el número de errores por hipermentalización $r=-.647$, $p=0.009$ en el grupo control, así como correlación positiva entre el número de errores por hipo mentalización y el puntaje de abuso físico $r=.509$, $p=0.031$ y negligencia física $r=.556$, $p=0.017$.

Al evaluar la relación entre el Maltrato Infantil y las variables de las tareas cognitivas se encontraron valores significativos en el grupo control con una correlación positiva entre el total del CTQ y el índice de Iowa $r=.58$, $p=.021$, así como el número de respuestas ventajosas $r=.58$, $p=.021$ y una correlación negativa con el número de respuestas desventajas $r=-.587$, $p=.021$ así como relación entre puntaje de abuso sexual y el tiempo de reacción de errores por comisión $r=.53$, $p=.040$.

Para el grupo de TLP se encontró una correlación positiva entre el tiempo de respuesta de las preguntas desventajosas en la prueba de Iowa y el puntaje total del CTQ $r=.60$, $p=0.008$, abuso físico $r=.47$, $p=0.045$, negligencia emocional $r=.56$, $p=0.015$, y negligencia física $r=.59$, $p=0.009$.

Tabla 9 Tabla de correlaciones Cognición Social y Maltrato Infantil

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 MASC_Total	1										
2 Hipermentalizacion_error	-.02	1									
3 Hipomentalizacion_error	-.77**	-.43*	1								
4 No Mentalizacion_error	-.50**	-.40*	.48**	1							
5 RMTE	.35*	.37*	-.42*	-.20	1						
6 CTQ_Total	-.38*	-.04	.34*	.09	-.15	1					
7 Negligencia Fisica	-.38*	-.05	.42*	.03	-.23	.75**	1				
8 Abuso Emocional	-.30	.13	.18	-.04	-.15	.86**	.59**	1			
9 Negligencia Emocional	-.24	-.34*	.36*	.19	-.29	.69**	.62**	.56**	1		
10 Abuso Fisico	-.40*	-.06	.37*	.16	-.04	.88**	.59**	.74**	.47**	1	
11 Abuso Sexual	-.18	.04	.12	.05	.02	.69**	.31	.40*	.22	.57**	1

Mean

Standard Deviation (SD)

n=33, **: $p < 0,01$ (bilateral), * : $p < 0,05$ (bilateral).

Efecto de la Depresión sobre variables clínicas.

Para evaluar el efecto de la presencia de depresión en los puntajes de los paradigmas de cognición social, se llevo a cabo ANOVA de un factor. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2, 14.041) = 4.09$, $p < .040$. Mostrando una disminución en el puntaje total del MASC en el grupo con TLP-TDM ($M = 27.73$, $SD = 5.35$) y disminución en la media de -5.84 , 95% CI $[-11.02, -.67]$, ($p = .026$). No se encontraron diferencias en el puntaje del RMTE entre los grupos, $F(2, 30) = .479$, $p = .305$. De la misma forma al evaluar el efecto de la presencia de depresión en las tareas cognitivas no se observó un efecto.

7.4 Análisis de Neuroimagen Funcional

Los datos fueron pre procesados y analizados a través de la herramienta "CONN-fMRI Functional Connectivity toolbox". El pipeline de preprocesamiento incluyó, realineación, centrado a coordenadas (0,0,0), corrección de corte, detección de outliers, (*ART-based identification of outlier scans for scrubbing; corrección de movimiento = 2.0 mm and global signal Z-value threshold = 9*), segmentación estructural y normalización espacial, y suavizado (spatial convolution with a Gaussian kernel with FWHM = 5 mm). las variables confusoras fueron regresadas con modelo lineal general. Las series de tiempo fueron filtradas entre 0.008 and 0.09 Hz. Se incluyeron seis variables de movimiento, y componentes principales de sustancias blanca y fluido cerebrospinal, método referido Comp Cor (Muschelli et al., 2014).

Para evaluar la conectividad funcional en estado basal (rs-FC) se llevó a cabo un análisis de correlación basado en semilla con todo el cerebro. Las semillas fueron creadas utilizando CONN con una esfera de 8mm. La figura 1 muestra las regiones semilla seleccionadas. Estas se seleccionaron con base en los resultados previos en TLP y en regiones relacionadas con el proceso de mentalización, de la DMN y de la red de saliencia.

Se generaron mapas de correlación individual a través de todo el cerebro con el valor medio del curso temporal de la señal BOLD en estado basal de cada semilla y calculando los coeficientes de correlación con el curso temporal de la señal BOLD de cada voxel a través de todo el cerebro. Los coeficientes resultantes fueron transformados a una distribución normal mediante la transformada de Fisher y se obtuvieron los mapas de conectividad funcional para cada región semilla en cada sujeto. Con estos mapas se realizaron los análisis de segundo nivel y se aplicó una ANCOVA controlando la edad de los sujetos, para analizar las diferencias en la conectividad de la región semilla-voxel entre los dos grupos. Todos los contrastes fueron corregidos para múltiples comparaciones utilizando la tasa de descubrimientos falsos (false discovery rate) a $q=0.05$ para cada prueba y para cada uno de los clústeres.

Los coeficientes transformados de los clústeres de voxéles que mostraron diferencias significativas entre los grupos en el análisis fueron extraídos para cada sujeto. Se llevó a cabo una correlación de Pearson para evaluar la relación entre la conectividad con las regiones semilla y las mediciones clínicas.

Se encontraron diferencias en la conectividad en las semillas MPFC_L, ACC_R, AMYG_R, iMTG_R y diversas áreas cerebrales (Tabla 9). Comparado con el grupo control, el grupo TLP presento hiperconectividad entre MPFC_L y el lóbulo parietal superior izquierdo. Además, se observó una disminución en los valores de conectividad entre la semilla MPFC_L y las estructuras de estriado como núcleo accumbens, corteza subcallosa, putamen, caudado y corteza orbitofrontal izquierda. La semilla de ACC_R mostro hipo conectividad con giro frontal superior bilateral. La Semilla de amígdala derecha se observó en el grupo de TLP una hipoconectividad con la Corteza Somato sensorial primaria, giro supramarginal anterior y posterior izquierdo, y giro parietal superior izquierdo, así como una hipoconexión entre el giro temporal medio inferior derecho y área motora suplementaria bilateral, corteza motora primaria bilateral, y corteza anterior del cíngulo (figura 2).

TABLA 10 . Regiones que mostraron diferencias en la conectividad funcional en las regiones de interés (ROIS) entre grupo TLP y controles (ANCOVA corregido para edad)

Seed	Regions	Peak voxel coordinate			Cluster size	β	t-scores	Cluster significance (FDR-corrected, threshold of p=0.05)	Connectivity
		x	y	z					
MPFC_L	SPL_R	+26	-48	+40	61	0.21	6.05	0.0383	higher
	NaC.L, SubCalC, P_L, Cd L, OFC.L	-06	+10	-10	80	-0.17	-5.82	0.0213	lower
	OFC.R, SubCalC	+14	+16	-24	76	-0.19	-7.34	0.0213	lower
ACC_R	SFG_L, SFG_R	+10	+10	+66	110	-0.18	-5.42	0.0059	lower
AMYG-R	SI_L, aSMG_L, SPG_L pSMG_L	-46	-40	+52	154	-0.16	-5.72	0.0010	lower
iMTG-R	M1_R, M1_L, SMA_R, SMA_L	+00	-16	+62	180	-0.23	-4.62	0.0008	lower
	SMA_R, M1_L, M1_L, M1_R, ACC	+04	-04	+46	131	-0.23	-4.66	0.0034	lower

TLP, Trastorno límite de la Personalidad; HC, Controles Sanos; rs-fMRI, resting-state functional magnetic resonance imaging; BL, baseline condition; β , effect size (positive effects represent higher connectivity; negative effects represent lower connectivity); T, T-value; p-FDR, p corrected false discovery rate; L, left; R, right; a, anterior; p, posterior; i, inferior, s, superior ; **Semillas:** ACC, anterior cingulate cortex; AMYG, amígdala;; MPFC, medial pre-frontal cortex; MTG Middle temporal gyrus; Areas de correlación: Cd, Caudate; M1, precentral gyrus (primary motor cortex); NAc, Accumbens; OFC, Orbitofrontal cortex; P, Putamen; SI, Postcentral gyrus (primary somatosensory cortex)SFG, superior frontal gyrus, SubCalC, subcallosal cortex; SMG, supramarginal gyrus; SPL, superior parietal lobe; SMA, supplementary motor area.; All analyzed contrasts were corrected by multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) at 0.05.

Figura 3 Semillas que mostraron diferencias significativas en la conectividad funcional entre los grupos

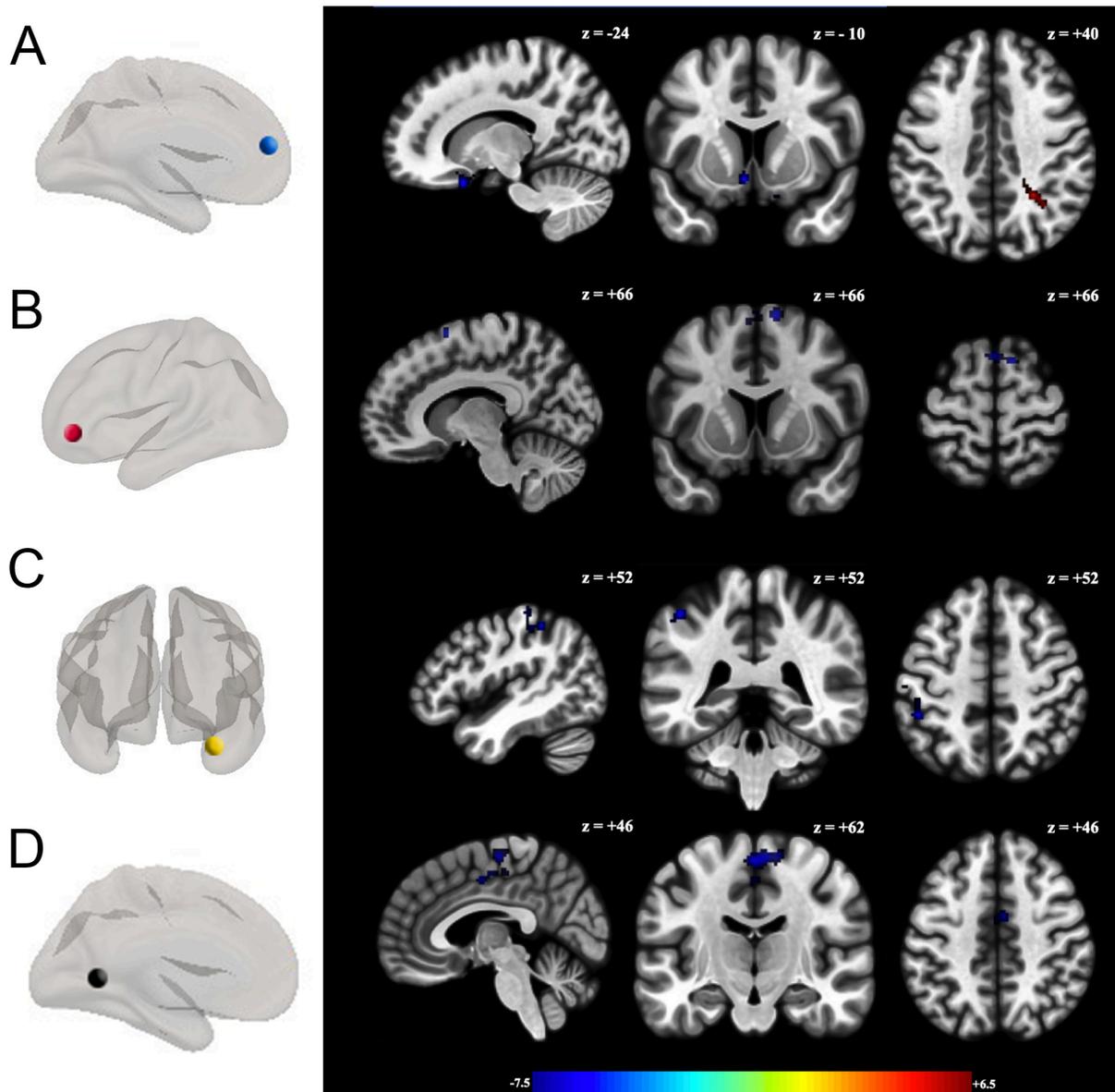


Fig. 3. Semillas que mostraron diferencias entre grupos en la conectividad funcional con (A) Corteza prefrontal medial izquierda, (B) corteza del cíngulo anterior derecha; (C) amígdala derecha; and (D) giro temporal medio inferior derecho entre TLP y controles sanos controlando por edad. All analyzed contrasts where corrected by multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) at 0.05. Blue and Orange/hot represent decreased and increased functional connectivity, respectively. The color bar indicates the t -value. Details of the clusters are shown in Table 9

Efecto de la Depresión sobre valores de conectividad funcional.

Para evaluar el efecto de la presencia de depresión en los niveles de los valores de conectividad, se llevó a cabo ANOVA de un factor. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2, 14.041) = 4.09, p < .040$. Mostrando una disminución en el puntaje total del MASC en el grupo con TLP-TDM ($M = 27.73, SD = 5.35$) y disminución en la media de -5.84 , 95% CI $[-11.02, -.67]$, ($p = .026$).

7.4.1 Correlación de Valores de Conectividad con Variables Clínicas

Se tomaron en cuenta los valores beta de los siete clústeres identificados en el análisis de comparación entre grupos y se realizó una correlación con los puntajes del MASC, RMTE y puntaje total del CTQ. En estudios previos se ha observado una mayor probabilidad de falsos positivos asociado a múltiples comparaciones, especialmente en estudios de correlación entre resultados de activación cerebral y variables conductuales (Rousselet & Pernet, 2012) por lo que se llevó a cabo corrección para múltiples comparaciones. (Benjamini & Hochberg, 1995).

Se encontró una correlación positiva entre la conectividad reportada en la semilla ACC_R y el puntaje total del MASC ($r = .35, p = .043$), ésta no fue significativa tras la corrección con un valor para $p = 0.301$.

7.4.2 Maltrato Infantil y Conectividad Funcional

Al evaluarse ambos grupos como una población homogénea se encontró que en la mayor parte de las regiones estudiadas se observó una correlación negativa entre los valores de conectividad y los niveles de maltrato en la infancia. Es decir, a mayor nivel de abuso, se observa una menor conectividad. Sin embargo, lo anterior fue revertido cuando se llevó a cabo un análisis por grupo. En el grupo de TLP, se observó una correlación negativa entre los niveles de las subdimensiones de abuso emocional y los valores de la semilla del giro temporal medio con la corteza premotora, la corteza suplementaria motora y área anterior del cíngulo (Cluster + 00, - 16, + 62: $r = -0.475, p = 0.046$; clúster +04, -04, +46: $r = -0.496, p = 0.036$).

Tabla 11. Correlación entre los valores de conectividad funcional y el maltrato infantil en

Cluster MNI	MPFC_L	MPFC_L	MPFC_L	ACC_R	AMYG-R	iMTG-R	iMTG-R
Clinical Measures	+26 -48, +40 r (p value)	-06+10 -10 r (p value)	+14+16 -24 r (p value)	+10 +10 +66 r (p value)	-46 -40 +52 r (p value)	+00 -16 +62 r (p value)	+04 -04 +46 r (p value)
CTQ TOTAL	-0.003 (0.991)	0.338 (0.171)	0.149 (0.554)	-0.065 (0.797)	0.200 (0.427)	-0.107 (0.674)	-0.017 (0.946)
Emotional abuse	0.088 (0.729)	0.275 (0.269)	0.176 (0.485)	-0.094 (0.710)	0.186 (0.461)	-0.261(0.296)	-0.169 (0.502)
Emotional neglect	-0.168 (0.505)	-0.164 (0.516)	-0.405 (0.096)	0.121 (0.633)	0.227 (0.364)	-0.475 (0.046)	-0.496 (0.036)
Physical neglect	0.250 (0.317)	-0.057 (0.823)	-0.129 (0.610)	-0.034 (0.893)	0.177 (0.483)	0.015 (0.954)	0.103 (0.684)
Physical abuse	-0.112 (0.659)	0.255 (0.307)	0.226 (0.368)	-0.085 (0.737)	0.282 (0.257)	0.018 (0.945)	-0.036 (0.885)
Sexual abuse	-0.027 (0.914)	0.669(0.002)+	0.400 (0.100)	-0.087 (0.733)	-0.061 (0.809)	0.156 (0.536)	0.358 (0.144)

MPFC, medial prefrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; AMYG, amygdala; MTG middle temporal gyrus; L, left; R, right: Numbers represents: Pearson coefficient, (p values); MASC, Movie for the Assessment of Social Cognition; ToM, theory of mind; RMET, Reading the mind in the eyes; CTQ, Childhood Trauma Questionnaire. +: FDR < 0.05;

Tabla 12. Correlación entre los valores de conectividad funcional y el maltrato infantil en HC

Cluster MNI	MPFC_L	MPFC_L	MPFC_L	ACC_R	AMYG-R	iMTG-R	iMTG-R
Clinical Measures	+26 -48, +40 r (p value)	-06+10 -10 r (p value)	+14+16 -24 r (p value)	+10 +10 +66 r (p value)	-46 -40 +52 r (p value)	+00 -16 +62 r (p value)	+04 -04 +46 r (p value)
CTQ TOTAL	0.098 (0.728)	0.377 (0.166)	0.111 (0.694)	0.110 (0.695)	-0.150 (0.594)	0.053 (0.852)	-0.035(0.901)
Emotional Abuse	-0.343 (0.211)	-0.068 (0.810)	0.406 (0.134)	-0.022 (0.939)	-0.438 (0.102)	0.040(0.888)	0.066(0.816)
Emotional neglect	0.104 (0.713)	0.311 (0.259)	0.105 (0.710)	0.234 (0.401)	-0.031 (0.913)	0.121 (0.667)	0.173 (0.537)
Physical neglect	0.137 (0.627)	0.310 (0.260)	-0.083 (0.767)	-0.012 (0.966)	-0.104 (0.712)	0.336 (0.220)	0.508 (0.053)
Physical abuse	-0.111 (0.694)	0.315 (0.253)	0.111 (0.695)	-0.055 (0.845)	-0.177 (0.528)	0.249 (0.371)	0.140 (0.618)
Sexual abuse	0.325 (0.237)	0.256 (0.356)	-0.131 (0.641)	0.083 (0.768)	0.118 (0.676)	-0.265 (0.339)	-0.489 (0.064)

MPFC, medial prefrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; AMYG, amygdala; MTG Middle temporal gyrus; L, left; R, right Numbers represents: Pearson coefficient, p values; MASC, Movie for the Assessment of Social Cognition; ToM, theory of mind; RMET, Reading the mind in the eyes; CTQ, Childhood Trauma Questionnaire. +: FDR < 0.1; No significant values were observed after FDR.05

Figure 4. Correlación entre subdimensión de abuso sexual y la conectividad funcional.

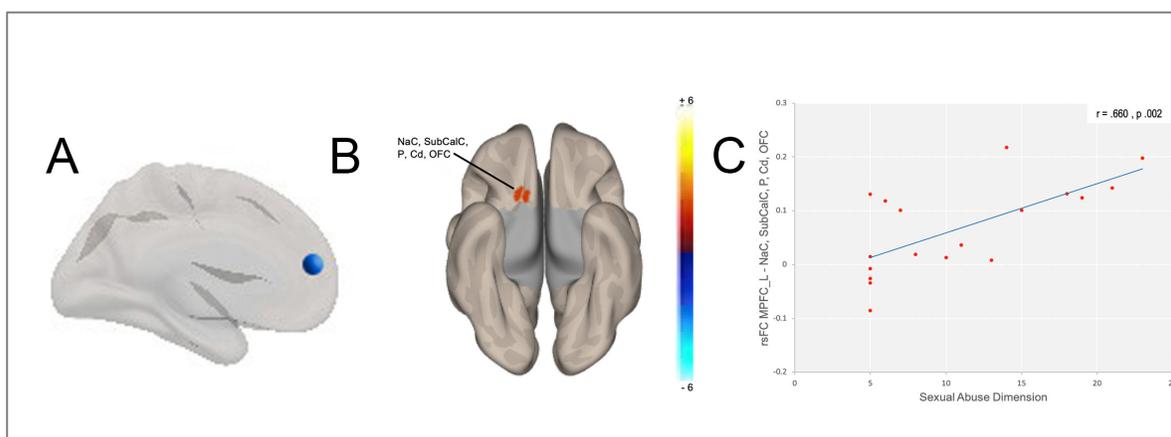


FIGURE 3 | Correlación entre abuso sexual y conectividad funcional. Correlación entre el subdimensión de abuso sexual y conectividad funcional en (A) semilla prefrontal medial izquierda en TLP con (B) NaC, núcleo accumbens; Cd, caudado; OFC, corteza orbitofrontal; P, putamen; SubCalC, subcallosa; clúster: x = -06, y = +10, z = -10; (C) Correlación entre la subdimensiones de abuso sexual y los valores de conectividad.

8. Discusión

El objetivo principal de este estudio incluyó dos componentes. Uno de ellos clínico en el que se evaluó la dimensión de cognición social en un grupo de pacientes con TLP comparado con un grupo de mujeres sin diagnóstico de personalidad en quienes se descartó psicopatología. El segundo componente, de neuroimagen, buscó describir los valores de conectividad cerebral en estado basal de estructuras cerebrales asociadas a los procesos de cognición social en el mismo grupo de participantes. Además, se buscó describir la relación entre el nivel de experiencias adversas en la infancia, a través de la variable de maltrato infantil, y las variables de cognición social así como la variable del componente neurobiológico de la conectividad cerebral.

Cognición social y trastorno límite de la personalidad

Relacionado a la controversia existente acerca de la habilidad para leer estados mentales en TLP, en este estudio no se observaron diferencias entre los grupos en el desempeño en las tareas de cognición social en ambos paradigmas. Aunque concuerda con diversos estudios que reportan los mismos resultados, no es posible concluir acerca de la pregunta acerca del desempeño en paradigmas de cognición social en TLP y en que nivel y de que forma hay un impacto en los procesos, ya que es un hecho que las personas con TLP tienen dificultades en la interacción social.

Se han propuesto diversas explicaciones, una de ellas deriva de una aproximación teórica que ve la empatía, una de las dimensiones de la cognición social, como un constructo que tiene un componente afectivo y un componente cognitivo. Esto ha sido trasladado al constructo de Teoría de la Mente como el aspecto "frio" (cognitivo) de la teoría de la mente, y el aspecto "caliente". El dominio cognitivo el cual se relaciona con la percepción y el correcto reconocimiento en estado mental en el otro, y el dominio afectivo, que se refiere al sentimiento de la emoción del otro y a la habilidad de "resonar" con las emociones del otro (Vegni et al., 2021)(Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). Así, se ha explicado que las personas con TLP tienen dificultades en el componente afectivo, manteniendo intacto componente cognitivo. Aunque estudios más recientes muestran que se observa impacto en ambos (Hillmann et al., 2021). Dentro de la descripción de los paradigmas utilizados en este estudio no es claro si evalúan ambas dimensiones, y no es posible separar las dimensiones. Además, el MASC carece de la perspectiva de uno mismo y evalúa la

perspectiva de segunda persona u observador. (Eddy, 2019). Sin embargo, a diferencia del RMTE que evalúa solo proceso implícito relacionado a la percepción inicial de la emoción en la interacción social a través de la mirada, el MASC incluye la evaluación del contenido del estado mental en el otro basado en información contextual y elementos que no son evidentes físicamente y en teoría requiere un mayor esfuerzo en la inferencia del estado mental (Fossati et al., 2018). Esto sugiere que es un instrumento más ecológico que refleja las situaciones presentadas en la vida real, por lo que la información que se provee en este estudio contribuye a descartar que al menos en esta dimensión no se observan diferencias con controles en TLP. Sin embargo, no es posible descartar que en el TLP se presenten fallas en la dimensión afectiva, y bajo estados emocionales intensos asociados a la regulación emocional y a la dificultad en distinción entre uno mismo y el otro, tal como se ha reportado en algunos resultados (Niedtfeld, 2017), aunque lo anterior tampoco ha sido replicado en todos los estudios, ya que algunos muestran que aún en estados emocionales intensos, las personas con TLP mantienen se encuentra intacta la capacidad de reconocimiento facial (Graumann et al., 2021). Relacionado al tema, y derivado de las inconsistencias de manera más reciente, encuentran al menos dos metanálisis en el tema. En uno de ellos contestando a la pregunta de la asociación con la mentalización utilizando el MASC en 4800 sujetos. En este estudio se mostró que los errores por mentalización se asocian una mayor psicopatología general, incluyendo el trastorno límite pero no exclusivamente (McLaren et al., 2022).

Otro estudio muestra que, las limitaciones en la mentalización se asocian con el tipo de errores cometidos. En donde en el TLP se observa un mayor número de errores por hipermentalización (Normann-Eide et al., 2020), por ejemplo un estudio que evaluó cognición social en TLP y TDAH encontró que en TLP se observa mayor número de errores por hipermentalización y en TDAH se correlacionó con errores por hipomentalización en el MASC (Akça et al., 2021).

Otra posible explicación está relacionada con la comorbilidad. En estudios previos la depresión es un diagnóstico que podría asociarse a un impacto bajo a moderado en la capacidad de mentalizar (Nestor et al., 2022). Debido al alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de depresión en la muestra, se realizó un análisis para evaluar el papel de la depresión en los resultados descritos previamente pues existen reportes que describen un efecto de la depresión sobre el desempeño en el RMTE (Fertuck et al., 2009). Se observó que la presencia de depresión se asocia con un peor desempeño en el MASC en el TLP. En este análisis se observó además un mejor desempeño en TLP sin depresión comparado con controles, sin embargo, en este último la diferencia no fue

significativa. Aunque hay estudios que observan un efecto negativo en el desempeño en paradigmas de cognición social en depresión (Wolkenstein et al., 2011), es un tema que requiere mayor estudio, pues existen otros reportes que no muestran diferencias con controles, y donde proponen que el desempeño en la cognición social como un rasgo más que un estado (Weightman et al., 2014). Sin embargo, esto no es posible evaluarlo en el diseño de este estudio.

Otras Variables Clínicas

Los resultados clínicos de las tareas cognitivas mostraron un menor desempeño en la función inhibitoria en el grupo de TLP. El control inhibitorio se refiere a la capacidad de controlar la atención, conducta, pensamientos, emociones y nos lleva a atender selectivamente, suprimiendo otros estímulos, incluyendo representaciones mentales (Diamond, 2013). Dicho resultado ha sido ampliamente replicado en diferentes muestras y representa una cualidad asociada al TLP.

En relación al resto de las evaluaciones cognitivas, aunque estudios previos se ha mostrado diferencias en las mediciones de memoria de trabajo y toma de decisiones (Lenzenweger et al., 2004; Miano et al., 2017) en los resultados obtenidos en este estudio el desempeño de ambos grupos no mostró una diferencia en dichas dimensiones. Lo anterior reafirma la idea de que las fallas cognitivas diferentes al control inhibitorio en el TLP se observan principalmente a estados emocionales intensos, especialmente negativos (von Dawans et al., 2021). Aunque a este respecto los resultados son diversos y el fenómeno no ha sido totalmente entendido pues al igual que los estudios en estado basal por un lado hay evidencia de fallas en la precisión y el tiempo para la identificación de emociones bajo estrés y por otro existen estudios que no replican este hallazgo (Graumann et al., 2021).

Al evaluar los resultados de las pruebas cognitivas y su relación con la cognición social el resultado no mostró correlación entre los puntajes totales de las pruebas de cognición social y tareas cognitivas, sin embargo, se observó que el número de errores por hipomentalización e hipermentalización presentó una correlación negativa con las mediciones de función inhibitoria en el TLP. El resultado es interesante pues podría pensarse que la disminución en la capacidad de la función inhibitoria en el TLP podría afectar el tipo de errores en el proceso de mentalización. Podría especularse que en el TLP la inhibición de representaciones mentales inadecuadas, como es el caso de la hipermentalización, o vagas, en el caso de la hipomentalización lleva a conclusiones y conductas erróneas en el contexto social. Es decir, pareciera que el problema no

radica en una ausencia de representaciones del otro como se ha postulado en el Autismo, si no una falla en la inhibición de representaciones erróneas. Lo anterior es compatible con la experiencia clínica de los pacientes con este diagnóstico. En el TLP de manera opuesta al autismo hay una dificultad en la distinción entre la representación y la realidad para modular los estados mentales de una manera adaptativa e integrar todos los elementos de la actividad mental en ese momento, como las sensaciones, emociones y pensamientos en una narrativa coherente y continua de uno mismo , de los otros y del mundo, es decir la identidad.

Variables Clínicas y Maltrato Infantil

Los principales hallazgos de este estudio coinciden con otros estudios en lo que se muestra que el abuso en la infancia tiene un impacto en el desarrollo de las habilidades necesarias para desarrollar y mantener relaciones interpersonales estables y duraderas (Luke & Banerjee, 2013). Se sabe que las experiencias de maltrato en la infancia se asocian con una alteración en la percepción de las emociones en la edad adulta. Por ejemplo, un metanálisis reciente muestra una reacción diferencial a diferentes emociones relacionado a la presencia de maltrato en la infancia. En personas con antecedente de adversidad en la infancia la felicidad es menos detectada, y las reacciones negativas son detectadas con mayor rapidez, aún cuando se presentan con una intensidad menor Además , los participantes con antecedente de maltrato emocional reconocen el miedo con una mayor rapidez lo que sugiere un aumento en el estado de alerta a las señales de peligro (Assed et al., 2020; Bérubé et al., 2021). Se encuentra bien documentado que el desarrollo de la cognición social está ligado a la comunicación emocional y afectiva con los cuidadores primarios en un ambiente seguro y libre de condiciones extremas de estrés, como lo sería el maltrato infantil (Prochazkova & Kret, 2017). Existen muchos estudios que muestran que una disrupción en el infante y las figuras primarias, o ambientes excesivamente estresantes activan el eje hipotálamo hipofisario liberando y activando diversos mecanismos fisiológicos que pueden tener un efecto en el cerebro (Carpenter et al., 2011; Cicchetti & Rogosch, 2001). A través de las experiencias interpersonales el infante aprende a diferenciar el si mismo del otro y a través de un cuidador "suficientemente bueno" que se caracteriza por respuestas a las acciones del infante que con contingentes o en sintonía con la experiencia del niño y con una cualidad de marcaje lo que señala la distinción cuidador-infante (De Meulemeester et al., 2021). Un ambiente fisiológico de estrés extremo interfiere con estas experiencias y con la integración de representaciones mentales durante el desarrollo, impactando

en el concepto del *si mismo* y de los otros y produciendo una representación poco realista, inestable, desproporcionada y cargada de afecto del si mismo y de los otros (Kernberg, 2016). Estas circunstancias se observan en el contexto relacional, una característica que se observa clínicamente.

Conectividad cerebral

A pesar de que clínicamente no se observaron diferencias, en el componente de imagen cerebral en el que se evaluaron los valores de conectividad cerebral en este estudio se observó en su mayoría una disminución en la conectividad de las áreas seleccionadas. Estas áreas fueron seleccionadas debido a su participación en la respuesta neural asociada a la cognición social. Nuestros resultados coinciden con los estudios en neuroimagen de morfología así como los resultados de conectividad cerebral en estado basal realizados en TLP.

La semilla de corteza prefrontal medial (MPFC) localizada en la región descrita como corteza prefrontal ventromedial y que ocupa la región del área de Brodman 10 mostró aumento en los valores de conectividad con un Cluster de región parietal, y niveles de conectividad disminuido con región de estriado ventral y parte de corteza orbitofrontal.

La corteza medial prefrontal (MPFC) recibe información sensorial principalmente a través de la corteza orbitofrontal y se encuentra profusamente conectada con estructuras límbicas como la amígdala, estriado ventral, hipotálamo, mesencéfalo y núcleos del tallo (Gusnard et al., 2001). Estas interconexiones le permiten establecer jerarquías en la integración, regulación y monitorización de procesos emocionales, cognoscitivos (Olsson & Ochsner, 2008) (Van Den Bos et al., 2012). Se trata de una región asociada con procesos de decisión y reclutamiento de información relacionada con estados del Yo y de los otros, incluyendo la tarea de la lectura de intenciones e inferencias mentales (Amodio & Frith, 2006; Harris et al., 2005). Es una región que juega un papel importante en el contexto de las tareas sociales ya que interviene en el razonamiento moral, la toma de decisiones y las emociones sociales. Además es una estructura central de la red neuronal por defecto. Es interesante que es una red que se relaciona de manera reciente con su participación en la generación de modelos y representaciones mentales de los contextos y situaciones. Sobre todo aquellas que requieren un contexto que incluya el self. Además, junto con estriado ventral y núcleo accumbens es parte del circuito de recompensa meso límbico y contribuye a guiar la valuación en la toma de decisiones y el comportamiento adaptativo (Koban et al., 2021)

En este estudio se observó una hiperconectividad de la semilla con la región parietal superior, una región que, si bien no muestra una conexión física con la MPFC, ha mostrado una disminución en su volumen en los pacientes con TLP y se ha relacionado a síntomas disociativos (Irlé et al., 2005) lo anterior explicado por el papel del lóbulo parietal en la integración sensorial (Brang et al., 2013). Por otro lado, se mostró una hipoconectividad de esta misma semilla con regiones prefrontales y subcorticales que podrían estar relacionada con diversos síntomas que observan en el TLP (Silverman et al., 2016). Por otro lado, la MPFC mostró una hipoconectividad con un Cluster que incluyó estriado ventral y núcleo accumbens. Este resultado aunque coincide con información que relaciona una hipoactivación del estriado ventral con una experiencia menos positiva ante estímulos de recompensa, lo que lleva a un aumento en la búsqueda de experiencias de recompensa, asociado con conductas potencialmente disruptivas (Telzer, 2016), está en contradicción con resultados que evalúan la conectividad cerebral en los que se ha encontrado un aumento en la conectividad, sin embargo, en este mismo resultado se mostró que aunque el grupo de TLP comparado con controles mostró aumento en la conectividad, la gravedad del diagnóstico se relacionó negativamente con los valores (Sarkheil et al., 2020).

La **corteza del cíngulo anterior (ACC)** es una estructura ampliamente estudiada en el TLP debido a que es una estructura esencial en los procesos de regulación emocional, detección de saliencia, control inhibitorio (Aboulaflia-Brakha et al., 2011) y de manera reciente se ha descrito como una región de monitorización y detección del error en los procesos de decisión asociados a la conducta social (Apps et al., 2016; Lavin et al., 2013). Los estudios de morfometría en el TLP muestran una disminución en el tamaño de hasta el 26% en materia gris con respecto a sujetos sanos (Tebartz Van Elst et al., 2003), así como una disminución en la activación cerebral en esta región en respuesta a paradigmas de teoría de la mente (O'Neill et al., 2015; Ruocco et al., 2013). En los resultados que se muestran en el presente estudio se muestra una hipoconectividad de la ACC con el surco frontal superior una estructura que se encuentra relacionada con la DMN y regiones de la red de ejecución cognitiva (Li et al., 2013) y se ha asociado con la eficiencia en la respuesta inhibitoria (Hu et al., 2016).

Las dos semillas anteriores muestran una importante interconexión con la amígdala, integrando parte del circuito fronto-límbico. Aunque la mayor parte de los estudios establecen una

hiperactivación en la amígdala asociada a una disminución en la función inhibitoria de la corteza prefrontal, existen diversos resultados, incluyendo el presente, que reportan una disminución en la conectividad en amígdala (Ruocco, Amirthavasagam, Choi-Kain, et al., 2012). Esto podría ser explicado por el efecto de la medicación en esta estructura, como se describe en algunos reportes donde se muestra que la hiperconectividad se observa en sujetos no medicados (Cullen et al., 2016; Schulze et al., 2016), aunque existen otros reportes que no muestran un efecto del medicamento sobre la activación (O'Neill et al., 2015). Sin embargo, lo anterior no puede evaluarse en este estudio ya que el 95% se encuentra en tratamiento farmacológico. Existen otros reportes que no muestran un efecto del medicamento sobre la activación (O'Neill et al., 2015).

Finalmente, merece atención los hallazgos que se observaron en el lóbulo temporal ya que es una región con alteraciones morfológicas y funcionales en el TLP (Krause-Utz et al., 2014), y en el caso de la semilla seleccionada, una disminución en materia gris (Yang et al., 2016), así como hipoconectividad en estado basal (Visintin et al., 2016). Se trata de una región única en el ser humano sin homólogo en primates, y se encuentra relacionada con funciones de lenguaje como el procesamiento semántico y la prosodia afectiva. Se ha descrito conexión con las regiones con las que se observó en este estudio, específicamente el giro pre central, la corteza premotora (J. Xu et al., 2015) así como conectividad funcional con la red de lenguaje frontoparietal. Es interesante que junto con estructuras como la corteza medial prefrontal interviene en procesos mentales como la capacidad de distinguir entre uno mismo y el otro, una cualidad esencial en la interacción social que se pierde bajo emociones intensas en el TLP (De Meulemeester et al., 2021)

Por otro lado, la región temporoparietal derecha muestra cambios en la conectividad asociado a intervenciones psicoterapéuticas enfocadas en manejo de síntomas de TLP como la psicoterapia interpersonal en donde se observó que junto con la corteza anterior del cíngulo mostraron una disminución en la conectividad que fue asociado a intervención psicoterapéutica (Bozzatello et al., 2021).

Conectividad cerebral y Maltrato Infantil.

Aunque se encuentra ampliamente documentado el efecto del maltrato infantil sobre las estructuras cerebrales (Apps et al., 2016; Lavin et al., 2013) el mecanismo por el cual este factor podría impactar en la organización y la conectividad funcional no está tan claro. Una posible explicación puede estar relacionada con propuestas recientes acerca del maltrato infantil como un factor asociado a una remodelación cerebral, mas que un factor generador de daño (Teicher et al., 2016; Teicher & Samson, 2013), sobre todo en estructuras cortico límbicas como se ha mostrado en algunos estudios preclínicos realizados en ratas adolescentes (Eiland et al., 2012). Este efecto “modelador” de la organización cerebral se observa especialmente en etapas y procesos críticos como los de poda que se observan en el desarrollo cerebral normal (Tau & Peterson, 2010). Durante los primeros dos años de vida se observa en el cerebro una sobreproducción de sinapsis que es seguida de una remodelación a través de un proceso de poda, los cuales continúan hasta la adolescencia (Piven et al., 2017). Aunque esta remodelación se ejecuta a través de una programación celular intrínseca, se ha descrito que la poda en esta segunda fase es altamente sensible a la experiencia (Tierney & Nelson, 2009) incluyendo el estrés, sobre todo por el efecto de los mecanismos de inflamación sobre las células gliales (Howes & McCutcheon, 2017; Zhan et al., 2014). Esto esta acorde con el nuevo paradigma que ve al cerebro como un sistema activo que se organiza de una manera dinámica con base a la información recibida. Lo anterior ha sido estudiado en enfermedades como esquizofrenia y autismo en las cuales se han propuesto como una expresión de una poda aberrante (Glantz & Lewis, 2000; Piven et al., 2017), sin embargo, a diferencia de estos ejemplos, en el caso del TLP esta remodelación y poda diferencial se observaría relacionada a la presencia de eventos estresantes en la infancia, o a la ausencia de una crianza adecuada. Esta propuesta, promueve entender al TLP como el resultado de un re modelamiento cerebral adaptativo, al menos en estado basal, resultado del efecto de las experiencias traumáticas en el desarrollo cerebral.

9. Conclusión.

Integrar los hallazgos en este estudio es complicado si se toman en cuenta los modelos categóricos y unidimensionales vigentes para entender la personalidad, incluso entendiendo el TLP de manera dimensional es difícil relacionar los hallazgos. Sin embargo, entendiendo la personalidad con el modelo de los afectos básicos es posible comprender como una diferencia subcortical en la actividad cerebral no se traduce directamente en una falla cognitiva, pues el encuadre de los tres niveles de sistemas propuestos por Panksepp que se interrelacionan, podría explicar como una adaptación cortical puede regular una diferencia en los afectos básicos subcorticales relacionados con la amígdala. Es decir, las diferencias en la conectividad pueden ser el reflejo de una adaptación de arriba hacia abajo resultado de experiencias tempranas que mantiene bajo un estado basal un funcionamiento adecuado. Lo anterior observado en la falta de diferencias en las pruebas de cognición social y cognitivas entre el TLP y el grupo control. Esta funcionalidad se perdería bajo estados afectivos intensos.

10 Limitaciones del estudio

- **Tamaño de la muestra:** Aunque con la muestra utilizada se observaron diferencias en las mediciones de conectividad cerebral, en las variables clínicas estas diferencias no fueron observadas. Lo anterior puede ser explicado por una muestra insuficiente, por lo que es recomendable replicar los hallazgos con muestras mayores.
- **Grupo control:** Llamó la atención algunas de las características en relación a la presencia de adversidad en la infancia en el grupo control. No se observaron diferencias en los niveles de al menos dos subdimensiones de maltrato, como fueron abuso sexual y abuso físico. Lo anterior sugiere que se trata de un grupo con riesgo alto, y aunque clínicamente no se encontró psicopatología, no se descarta vulnerabilidad. Esto puede ser explicado debido a los mecanismos de reclutamiento, ya que este se llevó a cabo a través de información difundida entre familiares y pacientes de las unidades de atención en salud mental, lo que probablemente aumente el riesgo de una población de por sí vulnerable. Por otro lado, es importante considerar que el antecedente de maltrato en la infancia presenta prevalencias altas, especialmente en México, un país que ocupa el primer lugar de la OCDE en prevalencia de maltrato infantil. Según datos Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares (ENDIREH) 2016 entre las adolescentes de 15 a 18 años 26.1% declaró haber sufrido violencia durante la niñez en la encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres 2015 se mostró que en el 62.4 % de las niñas entre los 1 y 14 años de edad fue empleada alguna forma de disciplina violenta (física y/o psicológica). En estos datos se muestra que las niñas presentan una mayor prevalencia de cualquier tipo de maltrato incluido el abuso sexual en la infancia el cual se reporta en una de cada 5 mujeres y 1 de cada 13 hombres.
- **Efecto de fármacos sobre conectividad cerebral:** Se ha mostrado un efecto de los fármacos sobre la conectividad cerebral, lo cual no pudo ser evaluado en este estudio debido a que el 90% de los sujetos en el grupo de TLP se encontraba bajo tratamiento farmacológico.

11. Consideraciones éticas

Según el artículo 10 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud esta investigación refiere un riesgo mayor que el mínimo: *Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros*

Por lo anterior el consentimiento informado se apegara a las especificaciones del Artículo 21 que incluye : La justificación y los objetivos de la investigación; Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, III. Las molestias o los riesgos esperados; Los beneficios que puedan observarse; Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto; garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto; La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento; La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad; El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando; La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo a la norma técnica que emita la Secretaría; Será revisado , aprobado por la Comisión de Ética de la institución de atención a la salud; Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación; Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe; Se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

La mayor parte de efectos negativos que puede tener sobre la salud un examen de IRM provienen de los efectos directos que el campo electromagnético puede ejercer sobre materiales conductores de la electricidad o ferromagnéticos o sobre dispositivos electrónicos. Debido al potente campo magnético que rodea al equipo de IRM permanentemente, cualquier material ferromagnético, como el hierro, se verá atraído con mucha fuerza hacia la pared interior del hueco donde se sitúa el paciente Los campos EM también interaccionan con los seres humanos, ya que interaccionan con cualquier partícula cargada, y esto puede derivar, principalmente, en corrientes en el interior de los tejidos y en calentamiento del cuerpo. Estos efectos presentan un riesgo bajo y controlado

12. Bibliografia

- Aboulafia-Brakha, T., Christe, B., Martory, M. D., & Annoni, J. M. (2011). Theory of mind tasks and executive functions: A systematic review of group studies in neurology. *Journal of Neuropsychology*, *5*(1), 39–55. <https://doi.org/10.1348/174866410X533660>
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Aguilar-Ortiz, S., Salgado-Pineda, P., Marco-Pallarés, J., Pascual, J. C., Vega, D., Soler, J., Brunel, C., Martin-Blanco, A., Soto, A., Ribas, J., Maristany, T., Sarró, S., Salvador, R., Rodríguez-Fornells, A., Pomarol-Clotet, E., & McKenna, P. J. (2018). Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: A VBM study. *PLoS One*, *13*(2), e0191946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946>
- Aguilar-Ortiz, S., Salgado-Pineda, P., Vega, D., Pascual, J. C., Marco-Pallarés, J., Soler, J., Brunel, C., Martin-Blanco, A., Soto, A., Ribas, J., Maristany, T., Sarró, S., Rodríguez-Fornells, A., Salvador, R., McKenna, P. J., & Pomarol-Clotet, E. (2020). Evidence for default mode network dysfunction in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, *50*(10), 1746–1754. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001880>
- Akça, Ö. F., Wall, K., & Sharp, C. (2021). Divergent mentalization types in adolescent borderline personality disorder and attention deficit/hyperactivity disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, *75*(7), 479–486. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1887349>
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: Role of the STS region. En *Trends in Cognitive Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01501-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01501-1)
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. En *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 7, Número 4, pp. 268–277). <https://doi.org/10.1038/nrn1884>
- Apps, M. A., Rushworth, M. F., & Chang, S. W. (2016). The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron*, *90*(4), 692–707. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018>

- Arora, A., Weiss, B., Schurz, M., Aichhorn, M., Wieshofer, R. C., & Perner, J. (2015). Left inferior-parietal lobe activity in perspective tasks: Identity statements. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00360>
- Assed, M. M., Khafif, T. C., Belizario, G. O., Fatorelli, R., Rocca, C. C. de A., & de Pádua Serafim, A. (2020). Facial Emotion Recognition in Maltreated Children: A Systematic Review. *Journal of Child and Family Studies*, 29(5), 1493–1509. <https://doi.org/10.1007/s10826-019-01636-w>
- Barbas, H., Medalla, M., Alade, O., Suski, J., Zikopoulos, B., & Lera, P. (2005). Relationship of prefrontal connections to inhibitory systems in superior temporal areas in the rhesus monkey. *Cerebral Cortex*, 15(9), 1356–1370. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi018>
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: An investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(2), 163–175. <https://doi.org/10.1023/b:jadd.0000022607.19833.00>
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 42(2), 241–251.
- Barrachina, J., Soler, J., Campins, M. J., Tejero, a, Pascual, J. C., Alvarez, E., Zanarini, M. C., & Pérez Sola, V. (2004). Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R). *Actas espanolas de psiquiatria*, 32(5), 293–298. <https://doi.org/41110516> [pii]
- Bateman, A., & Fonagy, P. (2010). Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 9(1), 11–15. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00255.x>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B ...*, 57, 289–300. <https://doi.org/10.2307/2346101>
- Berthelot, N., Lemieux, R., Garon-Bissonnette, J., Lacharité, C., & Muzik, M. (2019). The protective role of mentalizing: Reflective functioning as a mediator between child maltreatment, psychopathology and

- parental attitude in expecting parents. *Child Abuse & Neglect*, 95, 104065.
<https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.104065>
- Bérubé, A., Turgeon, J., Blais, C., & Fiset, D. (2021). Emotion Recognition in Adults With a History of Childhood Maltreatment: A Systematic Review. *Trauma, Violence, & Abuse*, 15248380211029404.
<https://doi.org/10.1177/15248380211029403>
- Biskin, R. S., & Paris, J. (2012). Diagnosing borderline personality disorder. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184(16), 1789–1794.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.090618>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541.
<https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Bomyea, J., Simmons, A. N., Shenton, M. E., Coleman, M. J., Bouix, S., Rathi, Y., Pasternak, O., Coimbra, R., Shutter, L., George, M. S., Grant, G., Zafonte, R. D., McAllister, T. W., & Stein, M. B. (2020). Neurocognitive markers of childhood abuse in individuals with PTSD: Findings from the INTRuST Clinical Consortium. *Journal of psychiatric research*, 121, 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.11.012>
- Bozzatello, P., Morese, R., Valentini, M. C., Rocca, P., & Bellino, S. (2021). How Interpersonal Psychotherapy Changes the Brain: A Study of fMRI in Borderline Personality Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(1).
<https://doi.org/10.4088/JCP.21m13918>
- Brang, D., Taich, Z. J., Hillyard, S. A., Grabowecky, M., & Ramachandran, V. S. (2013). Parietal connectivity mediates multisensory facilitation. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.047>
- Brodsky, B. S., Malone, K. M., Ellis, S. P., Dulit, R. a, & Mann, J. J. (1997). Characteristics of borderline personality disorder associated with suicidal behavior. *The American journal of psychiatry*, 154(12), 1715–1719.
<https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1715>
- Brüne, M., & Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind-evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 30, Número 4, pp. 437–455).
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.08.001>

- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Publishing Group*, 10(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Carpenter, L. L., Shattuck, T. T., Tyrka, A. R., Geraciotti, T. D., & Price, L. H. (2011). Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. *Psychopharmacology*, 214(1), 367–375. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2007-4>
- Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping*, 30(8), 2313–2335. <https://doi.org/10.1002/hbm.20671>
- Castelli, F., Happé, F., Frith, U., & Frith, C. (2013). Movement and mind: A functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. En *Social Neuroscience: Key Readings* (Vol. 12, Número 3, pp. 155–170). <https://doi.org/10.4324/9780203496190>
- Chou, Y. -h., Panych, L. P., Dickey, C. C., Petrella, J. R., & Chen, N. K. N. -k. (2012). Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping: A resting-state fMRI study. *American Journal of Neuroradiology*, 33(5), 833–838. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2894>
- Chu, J., Zheng, K., & Yi, J. (2022). Aggression in borderline personality disorder: A systematic review of neuroimaging studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 113, 110472. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110472>
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Development and Psychopathology*, 13(3), 677–693.
- Coffeen, U., Manuel Ortega-Legaspi, J., López-Muñoz, F. J., Simón-Arceo, K., Jaimes, O., & Pellicer, F. (2011). Insular cortex lesion diminishes neuropathic and inflammatory pain-like behaviours. *European Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.06.007>
- Cooke, E. M., Connolly, E. J., Boisvert, D. L., & Hayes, B. E. (2021). A Systematic Review of the Biological Correlates and Consequences of Childhood Maltreatment and Adverse Childhood Experiences. *Trauma, Violence & Abuse*, 15248380211021612. <https://doi.org/10.1177/15248380211021613>
- Cullen, K. R., LaRiviere, L. L., Vizueta, N., Thomas, K. M., Hunt, R. H., Miller, M. J., Lim, K. O., & Schulz, S. C. (2016). Brain activation in response to overt and covert fear and happy faces in women with borderline personality disorder. *Brain imaging and behavior*, 10(2), 319–331. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9406-4>

- Cyrkot, T., Szczepanowski, R., Jankowiak-Siuda, K., Gawęda, Ł., & Cichoń, E. (2021). Mindreading and metacognition patterns in patients with borderline personality disorder: Experimental study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(6), 1159–1168. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01227-7>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- de Aquino Ferreira, L. F., Queiroz Pereira, F. H., Neri Benevides, A. M. L., & Aguiar Melo, M. C. (2018). Borderline personality disorder and sexual abuse: A systematic review. *Psychiatry Research*, 262, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.043>
- De Meulemeester, C., Lowyck, B., & Luyten, P. (2021). The role of impairments in self–other distinction in borderline personality disorder: A narrative review of recent evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 127, 242–254. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.022>
- Demers, L. A., McKenzie, K. J., Hunt, R. H., Cicchetti, D., Cowell, R. A., Rogosch, F. A., Toth, S. L., & Thomas, K. M. (2018). Separable Effects of Childhood Maltreatment and Adult Adaptive Functioning on Amygdala Connectivity During Emotion Processing. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(2), 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.08.010>
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*, 118(2), 115–128. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(02\)00121-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(02)00121-8)
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J. K., Wolf, O. T., & Convit, A. (2006). Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 623–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>
- Dziobek, I., Preißler, S., Grozdanovic, Z., Heuser, I., Heekeren, H. R., & Roepke, S. (2011). Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *NeuroImage*, 57(2), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.005>

- Eddy, C. M. (2019). What Do You Have in Mind? Measures to Assess Mental State Reasoning in Neuropsychiatric Populations. *Frontiers in Psychiatry, 10*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2019.00425>
- Eiland, L., Ramroop, J., Hill, M. N., Manley, J., & McEwen, B. S. (2012). Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology, 37*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.015>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics, 16*(1), 143–149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. En *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>
- Fertuck, E. a, Jekal, a, Song, I., Wyman, B., Morris, M. C., Wilson, S. T., Brodsky, B. S., & Stanley, B. (2009). Enhanced 'Reading the Mind in the Eyes' in borderline personality disorder compared to healthy controls. *Psychological Medicine, 39*(12), 1979. <https://doi.org/10.1017/S003329170900600X>.Enhanced
- Fonagy, P., Luyten, P., Allison, E., & Campbell, C. (2017). What we have changed our minds about: Part 2. Borderline personality disorder, epistemic trust and the developmental significance of social communication. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation, 4*, 9. <https://doi.org/10.1186/s40479-017-0062-8>
- Fossati, A., Borroni, S., Dziobek, I., Fonagy, P., & Somma, A. (2018). Thinking about assessment: Further evidence of the validity of the movie for the assessment of social cognition as a measure of mentalistic abilities. *Psychoanalytic Psychology*. <https://doi.org/10.1037/pap0000130>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 102*(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Fox-Wasylyshyn, S. M., & El-Masri, M. M. (2005). Handling missing data in self-report measures. En *Research in Nursing and Health*. <https://doi.org/10.1002/nur.20100>
- Frankenburg, F. R., & Zanarini, M. C. (2004). The association between borderline personality disorder and chronic medical illnesses, poor health-related lifestyle choices, and costly forms of health care utilization. *Journal of Clinical Psychiatry, 65*(12), 1660–1665. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n1211>

- Frick, C., Lang, S., Kotchoubey, B., Sieswerda, S., Dinu-Biringer, R., Berger, M., Veser, S., Essig, M., & Barnow, S. (2012). Hypersensitivity in borderline personality disorder during mindreading. *PLoS ONE*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041650>
- Frith, C. D. (2012). The role of metacognition in human social interactions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1599), 2213–2223. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0123>
- Germine, L., Dunn, E. C., McLaughlin, K. A., & Smoller, J. W. (2015). Childhood adversity is associated with adult theory of mind and social affiliation, but not face processing. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129612>
- Ghiassi, V., Dimaggio, G., & Brüne, M. (2010). Dysfunctions in understanding other minds in borderline personality disorder: A study using cartoon picture stories. *Psychotherapy Research*, 20(6), 657–667. <https://doi.org/10.1080/10503307.2010.501040>
- Gica, S., Kaplan, B., Atar, A. T., Gulec, M. Y., & Gulec, H. (2021). Investigation of the effects of childhood sexual abuse on disease severity and cognitive functions in borderline personality disorder. *Dusunen Adam*, 34(2), 141–150.
- Gilboa, A., & Marlatte, H. (2017). Neurobiology of Schemas and Schema-Mediated Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(8), 618–631. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.013>
- Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 65–73. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65>
- Gore, W. L., & Widiger, T. A. (2013). The DSM-5 dimensional trait model and five-factor models of general personality. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), 816–821. <https://doi.org/10.1037/a0032822>
- Graumann, L., Duesenberg, M., Metz, S., Schulze, L., Wolf, O. T., Roepke, S., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2021). Facial emotion recognition in borderline patients is unaffected by acute psychosocial stress. *Journal of Psychiatric Research*, 132, 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.007>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

- Grottaroli, M., Delvecchio, G., Bressi, C., Moltrasio, C., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2020). Microstructural white matter alterations in borderline personality disorder: A minireview. *Journal of Affective Disorders, 264*, 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.033>
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 98*(7), 4259–4264. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>
- Gweon, H., & Saxe, R. (2013). Developmental cognitive neuroscience of theory of mind. En *Neural Circuit Development and Function in the Healthy and Diseased Brain* (pp. 367–377). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397267-5.00057-1>
- Happé, F. G. E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 24*(2), 129–154. <https://doi.org/10.1007/BF02172093>
- Harris, L. T., Todorov, A., & Fiske, S. T. (2005). Attributions on the brain: Neuro-imaging dispositional inferences, beyond theory of mind. *NeuroImage, 28*(4), 763–769. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.021>
- Heim, C. M., Mayberg, H. S., Mletzko, T., Nemeroff, C. B., & Pruessner, J. C. (2013). Decreased Cortical Representation of Genital Somatosensory Field After Childhood Sexual Abuse. *American Journal of Psychiatry, 170*(6), 616–623. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070950>
- Hernandez, A., Gallardo-Pujol, D., Pereda, N., Arntz, A., Bernstein, D. P., Gaviria, A. M., Labad, A., Valero, J., & Gutiérrez-Zotes, J. A. (2013). Initial Validation of the Spanish Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: Factor Structure, Reliability and Association With Parenting. *Journal of Interpersonal Violence, 28*(7), 1498–1518. <https://doi.org/10.1177/0886260512468240>
- Herpertz, S. C., Nagy, K., Ueltzhöffer, K., Schmitt, R., Mancke, F., Schmahl, C., & Bertsch, K. (2017). Brain Mechanisms Underlying Reactive Aggression in Borderline Personality Disorder—Sex Matters. *Sociopathy, Impulsivity, Aggression, 82*(4), 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.02.1175>
- Herzog, J. I., Thome, J., Demirakca, T., Koppe, G., Ende, G., Lis, S., Rausch, S., Priebe, K., Müller-Engelmann, M., Steil, R., Bohus, M., & Schmahl, C. (2020). Influence of Severity of Type and Timing of Retrospectively Reported

- Childhood Maltreatment on Female Amygdala and Hippocampal Volume. *Scientific Reports*, 10(1), 1903.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-57490-0>
- Hillmann, K., Neukel, C., Krauch, M., Spohn, A., Schnell, K., Herpertz, S. C., & Bertsch, K. (2021). Cognitive and Affective Theory of Mind in Female Patients With Borderline Personality Disorder. *Journal of Personality Disorders*, 35(5), 672–690. https://doi.org/10.1521/pedi_2020_34_490
- Hiser, J., & Koenigs, M. (2018). The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *En Biological Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.030>
- Howes, O. D., & McCutcheon, R. (2017). Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: A reconceptualization. *En Translational Psychiatry* (Vol. 7, Número 2). <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>
- Hu, S., Ide, J. S., Zhang, S., & Li, C.-S. R. (2016). The Right Superior Frontal Gyrus and Individual Variation in Proactive Control of Impulsive Response. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(50), 12688–12696. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1175-16.2016>
- Irlé, E., Lange, C., & Sachsse, U. (2005). Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 57(2), 173–182.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.004>
- Karas, K. H., Baharikhoo, P., & Kolla, N. J. (2021). Borderline personality disorder and its symptom clusters: A review of positron emission tomography and single photon emission computed tomography studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 316, 111357. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2021.111357>
- Keane, B. P. (2018). Contour interpolation: A case study in Modularity of Mind. *Cognition*, 174, 1–18.
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2018.01.008>
- Kernberg, O. F. (2016). What Is Personality? *Journal of Personality Disorders*, 30(2), 145–156.
<https://doi.org/10.1521/pedi.2106.30.2.145>
- Kim, J., & Cicchetti, D. (2010). Longitudinal pathways linking child maltreatment, emotion regulation, peer relations, and psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02202.x>

- Koban, L., Gianaros, P. J., Kober, H., & Wager, T. D. (2021). The self in context: Brain systems linking mental and physical health. *Nature Reviews Neuroscience*, *22*(5), 309–322. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00446-8>
- Krause-Utz, A., Winter, D., Niedtfeld, I., & Schmahl, C. (2014). The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Current psychiatry reports*, *16*(3), 438. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0438-z>
- Krause-Utz, A., Winter, D., Schriener, F., Chiu, C.-D., Lis, S., Spinhoven, P., Bohus, M., Schmahl, C., & Elzinga, B. M. (2018). Reduced amygdala reactivity and impaired working memory during dissociation in borderline personality disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *268*(4), 401–415. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0806-x>
- Lavin, C., Melis, C., Mikulan, E., Gelormini, C., HUEPE, D., & Ibanez, A. (2013). The anterior cingulate cortex: An integrative hub for human socially-driven interactions. *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 64. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00064>
- LE, M., Schulz, A., Andermann, M., & al, et. (2015). Cortical representation of afferent bodily signals in borderline personality disorder: Neural correlates and relationship to emotional dysregulation. *JAMA Psychiatry*, *72*(11), 1077–1086.
- Lee, M. H. H., Smyser, C. D. D., & Shimony, J. S. S. (2013). Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(10), 1866–1872. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263>
- Lee, S. S. M., Keng, S.-L., Yeo, G. C., & Hong, R. Y. (2021). Parental invalidation and its associations with borderline personality disorder symptoms: A multivariate meta-analysis. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. <https://doi.org/10.1037/per0000523>
- Lei, X., Zhong, M., Liu, Y., Jin, X., Zhou, Q., Xi, C., Tan, C., Zhu, X., Yao, S., & Yi, J. (2017). A resting-state fMRI study in borderline personality disorder combining amplitude of low frequency fluctuation, regional homogeneity and seed based functional connectivity. *Journal of Affective Disorders*, *218*, 299–305. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.067>
- Lei, X., Zhong, M., Zhang, B., Yang, H., Peng, W., Liu, Q., Zhang, Y., Yao, S., Tan, C., & Yi, J. (2019). Structural and Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Patients With Borderline Personality Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 971. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00971>

- Lenzenweger, M. F., Clarkin, J. F., Fertuck, E. A., & Kernberg, O. F. (2004). Executive Neurocognitive Functioning and Neurobehavioral Systems Indicators in Borderline Personality Disorder: A Preliminary Study. *Journal of Personality Disorders*. <https://doi.org/10.1521/pedi.18.5.421.51323>
- Lenzenweger, M. F., Clarkin, J. F., Yeomans, F. E., Kernberg, O. F., & Levy, K. N. (2008). Refining the borderline personality disorder phenotype through finite mixture modeling: Implications for classification. *Journal of Personality Disorders*, 22(4), 313–331. <https://doi.org/10.1521/pedi.2008.22.4.313>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.019>
- Li, W., Qin, W., Liu, H., Fan, L., Wang, J., Jiang, T., & Yu, C. (2013). Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *NeuroImage*, 78, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.011>
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, M. M., & Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *Lancet*, 364, 453–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61422-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61422-5)
- Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, & Bohus M. (2004). Borderline personality disorder. *Lancet*, 364(364), 453–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16770-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16770-6)
- Luke, N., & Banerjee, R. (2013). Differentiated associations between childhood maltreatment experiences and social understanding: A meta-analysis and systematic review. En *Developmental Review* (Vol. 33, Número 1, pp. 1–28). <https://doi.org/10.1016/j.dr.2012.10.001>
- Lynch, T. R., Rosenthal, M. Z., Kosson, D. S., Cheavens, J. S., Lejuez, C. W., & Blair, R. J. R. (2006). Heightened sensitivity to facial expressions of emotion in borderline personality disorder. *Emotion*, 6(4), 647–655. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.4.647>
- Mahy, C. E. V., Moses, L. J., & Pfeifer, J. H. (2014). How and where: Theory-of-mind in the brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 68–81. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.01.002>
- Marchetti, D., Musso, P., Verrocchio, M. C., Manna, G., Kopala-Sibley, D. C., De Berardis, D., De Santis, S., & Falgares, G. (2021). Childhood maltreatment, personality vulnerability profiles, and borderline personality disorder symptoms in adolescents. *Development and psychopathology*, 1–14.

- Mars, R. B., Neubert, F.-X., Noonan, M. P., Sallet, J., Toni, I., & Rushworth, M. F. S. (2012). On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(June), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189>
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810), 393–395. <https://doi.org/10.1126/science.1131295>
- McCloskey, M. S., New, A. S., Siever, L. J., Goodman, M., Koenigsberg, H. W., Flory, J. D., & Coccaro, E. F. (2009). Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43(12), 1036–1048. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.01.002>
- McLaren, V., Gallagher, M., Hopwood, C. J., & Sharp, C. (2022). Hypermentalizing and Borderline Personality Disorder: A Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychotherapy*, appi.psychotherapy.20210018. <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.20210018>
- Miano, A., Fertuck, E. A., Roepke, S., & Dziobek, I. (2017). Romantic Relationship Dysfunction in Borderline Personality Disorder-A Naturalistic Approach to Trustworthiness Perception. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 8(3), 281–286. <https://doi.org/10.1037/per0000196>
- Mier, D., Lis, S., Esslinger, C., Sauer, C., Hagenhoff, M., Ulferts, J., Gallhofer, B., & Kirsch, P. (2013). Neuronal correlates of social cognition in borderline personality disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(5), 531–537. <https://doi.org/10.1093/scan/nss028>
- Muschelli, J., Nebel, M. B., Caffo, B. S., Barber, A. D., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2014). Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *NeuroImage*, 96, 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.028>
- Musholt, K. (2013). A Philosophical Perspective on the Relation between Cortical Midline Structures and the Self. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(September), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00536>
- Nejad, A. B., Fossati, P., & Lemogne, C. (2013). Self-Referential Processing, Rumination, and Cortical Midline Structures in Major Depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(October), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00666>

- Nenadić, I., Voss, A., Besteher, B., Langbein, K., & Gaser, C. (2020). Brain structure and symptom dimensions in borderline personality disorder. *European Psychiatry*, *63*(1), e9. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.16>
- Nestor, B. A., Sutherland, S., & Garber, J. (2022). Theory of mind performance in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *303*, 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.028>
- Neukel, C., Herpertz, S. C., Hinid-Attar, C., Zietlow, A.-L., Fuchs, A., Moehler, E., BERPohl, F., & Bertsch, K. (2019). Neural processing of the own child's facial emotions in mothers with a history of early life maltreatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(2), 171–181. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0929-8>
- Niedtfeld, I. (2017). Experimental investigation of cognitive and affective empathy in borderline personality disorder: Effects of ambiguity in multimodal social information processing. *Psychiatry Research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.037>
- Normann-Eide, E., Antonsen, B. T., Kvarstein, E. H., Pedersen, G., Vaskinn, A., & Wilberg, T. (2019). Are Impairments in Theory of Mind Specific to Borderline Personality Disorder? *Journal of Personality Disorders*, 1–15. https://doi.org/10.1521/pedi_2019_33_417
- Normann-Eide, E., Antonsen, B. T., Kvarstein, E. H., Pedersen, G., Vaskinn, A., & Wilberg, T. (2020). Are Impairments in Theory of Mind Specific to Borderline Personality Disorder? *Journal of Personality Disorders*, *34*(6), 827–841. https://doi.org/10.1521/pedi_2019_33_417
- Northoff, Georg, & BERPohl, Felix. (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(3), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004>
- Nunes, P. M., Wenzel, A., Borges, K. T., Porto, C. R., Caminha, R. M., & de Oliveira, I. R. (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: A meta-analysis. *Journal of Personality Disorders*, *23*(4), 333–345. <https://doi.org/10.1521/pedi.2009.23.4.333>
- Olsson, A., & Ochsner, K. N. (2008). The role of social cognition in emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(2), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.11.010>

- O'Neill, A., D'Souza, A., Samson, A. C., Carballado, A., Kerskens, C., & Frodl, T. (2015). Dysregulation between emotion and theory of mind networks in borderline personality disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 231(1), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.11.002>
- Ortega-Díaz, E., García-Campos, J., Rico-Gomis, J. M., Cuesta-Moreno, C., Palazón-Bru, A., Estañ-Cerezo, G., Piqueras-Rodríguez, J. A., & Rodríguez-Marín, J. (2020). Social cognition and social functioning in people with borderline personality disorder and their first-degree relatives. *PeerJ*, 8, e10212. <https://doi.org/10.7717/peerj.10212>
- Paris, J. (2013). Borderline personality and bipolar disorder: The limits of phenomenology. En *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 128, Número 5, pp. 384–384). <https://doi.org/10.1111/acps.12084>
- Piper, B. J., Mueller, S. T., Geerken, A. R., Dixon, K. L., Kroliczak, G., Olsen, R. H. J., & Miller, J. K. (2015). Reliability and validity of neurobehavioral function on the Psychology Experimental Building Language test battery in young adults. *PeerJ*, 3, e1460. <https://doi.org/10.7717/peerj.1460>
- Piven, J., Elison, J. T., & Zylka, M. J. (2017). Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism. En *Molecular psychiatry* (Vol. 22, Número 10, pp. 1385–1394). <https://doi.org/10.1038/mp.2017.131>
- Poldrack, R. A., Baker, C. I., Durnez, J., Gorgolewski, K. J., Matthews, P. M., Munafò, M. R., Nichols, T. E., Poline, J.-B., Vul, E., & Yarkoni, T. (2017). Scanning the horizon: Towards transparent and reproducible neuroimaging research. *Nature Reviews Neuroscience*, 18, 115.
- Porter, C., Palmier-Claus, J., Branitsky, A., Mansell, W., Warwick, H., & Varese, F. (2020). Childhood adversity and borderline personality disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141(1), 6–20. <https://doi.org/10.1111/acps.13118>
- Preißler, S., Dziobek, I., Ritter, K., Heekeren, H. R., & Roepke, S. (2010). Social Cognition in Borderline Personality Disorder: Evidence for Disturbed Recognition of the Emotions, Thoughts, and Intentions of others. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4(December), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00182>
- Prochazkova, E., & Kret, M. E. (2017). Connecting minds and sharing emotions through mimicry: A neurocognitive model of emotional contagion. En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 80, pp. 99–114). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.013>

- Quattrini, G., Pini, L., Pievani, M., Magni, L. R., Lanfredi, M., Ferrari, C., Boccardi, M., Bignotti, S., Magnaldi, S., Cobelli, M., Rilloso, L., Beneduce, R., Rossi, G., Frisoni, G. B., & Rossi, R. (2019). Abnormalities in functional connectivity in borderline personality disorder: Correlations with metacognition and emotion dysregulation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 283, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.12.010>
- Ripoll, L. H. (2013). Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(2), 213–224.
- Rodríguez, J. M. A. (s/f). *Adaptacion psicometrica de la version española del Cuestionario de Agresion*. 7.
- Roepke, S., Vater, A., Preißler, S., Heekeren, H. R., & Dziobek, I. (2012). Social cognition in borderline personality disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 6(JAN), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00195>
- Rosenkranz, J. a, & Grace, a a. (1999). Modulation of basolateral amygdala neuronal firing and afferent drive by dopamine receptor activation in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(24), 11027–11039.
- Rousselet, G. A., & Pernet, C. R. (2012). Improving standards in brain-behavior correlation analyses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00119>
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., & McMMain, S. F. (2012). Neural Correlates of Negative Emotionality in Borderline Personality Disorder: An Activation-. *BPS*, 73(2), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.014>
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., & McMMain, S. F. (2013). Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: An activation-likelihood-estimation meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 73(2), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.014>
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., & Zakzanis, K. K. (2012). *Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies* (Vol. 201). <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.02.012>
- Rüsch, N., Tebartz Van Elst, L., Ludaescher, P., Wilke, M., Huppertz, H. J., Thiel, T., Schmahl, C., Bohus, M., Lieb, K., Heßlinger, B., Hennig, J., & Ebert, D. (2003). A voxel-based morphometric MRI study in female patients with

- borderline personality disorder. *NeuroImage*, 20(1), 385–392. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00297-0](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00297-0)
- Sanislow, C. A., Grilo, C. M., Morey, L. C., Bender, D. S., Skodol, A. E., Gunderson, J. G., Shea, M. T., Stout, R. L., Zanarini, M. C., & McGlashan, T. H. (2002). Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: Findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *The American Journal of Psychiatry*, 159(2), 284–290. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.284>
- Sarkheil, P., Ibrahim, C. N., Schneider, F., Mathiak, K., & Klasen, M. (2020). Aberrant functional connectivity profiles of brain regions associated with salience and reward processing in female patients with borderline personality disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 14(2), 485–495. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00065-z>
- Sbairhat, H., Rajkumar, R., Ramkiran, S., Assi, A. A.-N., Felder, J., Shah, N. J., Veselinović, T., & Neuner, I. (s/f). Test–retest stability of spontaneous brain activity and functional connectivity in the core resting-state networks assessed with ultrahigh field 7-Tesla resting-state functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/hbm.25771>
- Schulze, L., Schmahl, C., & Niedtfeld, I. (2016). Neural Correlates of Disturbed Emotion Processing in Borderline Personality Disorder: A Multimodal Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 79(2), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.027>
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 9–34. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2014.01.009>
- Scott, L. N., Levy, K. N., Adams, R. B., & Stevenson, M. T. (2011). Mental state decoding abilities in young adults with borderline personality disorder traits. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 2(2), 98–112. <https://doi.org/10.1037/a0020011>
- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007a). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>

- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007b). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, *45*(13), 3054–3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>
- Sharp, C., Venta, A., Vanwoerden, S., Schramm, A., Ha, C., Newlin, E., Reddy, R., & Fonagy, P. (2016). First empirical evaluation of the link between attachment, social cognition and borderline features in adolescents. *Comprehensive Psychiatry*, *64*, 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.07.008>
- Shehzad, Z., Kelly, A. M. C. C., Reiss, P. T., Gee, D. G., Gotimer, K., Uddin, L. Q., Lee, S. H., Margulies, D. S., Roy, A. K., Biswal, B. B., Petkova, E., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). The resting brain: Unconstrained yet reliable. *Cerebral Cortex*, *19*(10), 2209–2229. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn256>
- Silverman, M. H., Schulz, S. C., & Cullen, K. R. (2016). Using Functional Neuroimaging to Refine the Diagnostic Construct of Borderline Personality Disorder. *J Neuroimaging Psychiatry Neurol*, *1*(1), 27–45. <https://doi.org/10.17756/jnnp.2016-005>
- 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. *Biological Psychiatry*, *51*(12), 951–963. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01325-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01325-2)
- Slattery, D. A., & Young, J. W. (2019). Current status of the neurobiology of aggression and impulsivity. *Neuropharmacology*, *156*, 107665. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107665>
- Smith, S. M., Beckmann, C. F., Andersson, J., Auerbach, E. J., Bijsterbosch, J., Douaud, G., Duff, E., Feinberg, D. A., Griffanti, L., Harms, M. P., Kelly, M., Laumann, T., Miller, K. L., Moeller, S., Petersen, S., Power, J., Salimi-Khorshidi, G., Snyder, A. Z., Vu, A. T., ... Glasser, M. F. (2013). Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage*, *80*, 144–168. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.039>
- Soloff, P., Nutche, J., Goradia, D., & Diwadkar, V. (2008). Structural brain abnormalities in borderline personality disorder. *Psychiatry research*, *164*(3), 223–236. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.02.003>
- Somma, A., Ferrara, M., Terrinoni, A., Frau, C., Ardizzone, I., Sharp, C., & Fossati, A. (2019). Hypermentalizing as a marker of borderline personality disorder in Italian adolescents: A cross-cultural replication of Sharp and

- colleagues' (2011) findings. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 6(1), 5.
<https://doi.org/10.1186/s40479-019-0104-5>
- Sorg, C. (2013). *Shifted intrinsic connectivity of central executive and salience network in borderline personality disorder*. 7(October), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00727>
- The human connectome: A structural description of the human brain, 1 *PLoS Computational Biology* 0245 (2005).
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Spreng, R. N., & Andrews-Hanna, J. R. (2015). The Default Network and Social Cognition. En *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00173-1>
- Stone, V. E., & Gerrans, P. (2006). What's domain-specific about theory of mind? *Social Neuroscience*, 1(3–4), 309–319. <https://doi.org/10.1080/17470910601029221>
- Tau, G. Z., & Peterson, B. S. (2010). Normal Development of Brain Circuits. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 35115(10), 147–168. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
- Tebartz Van Elst, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., Lieb, K., Bohus, M., Hennig, J., & Ebert, D. (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: A volumetric magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 54(2), 163–171.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)01743-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)01743-2)
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. En *American Journal of Psychiatry* (Vol. 170, Número 10, pp. 1114–1133). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070957>
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure , function and connectivity. *Nature Publishing Group*, 17(10), 652–666.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.111>
- Telzer, E. H. (2016). Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation. En *Developmental Cognitive Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.10.010>
- Tierney, A. L., & Nelson, C. a. (2009). Brain Development and the Role of Experience in the Early Years. *Zero to three*, 30(2), 9–13.

- Tomasello, M., Carpenter, M., Call, J., Behne, T., & Moll, H. (2005). Understanding and sharing intentions: The origins of cultural cognition. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(05). <https://doi.org/10.1017/S0140525X05000129>
- Traynor, J. M., Wrege, J. S., Walter, M., & Ruocco, A. C. (2021). Dimensional personality impairment is associated with disruptions in intrinsic intralimbic functional connectivity. *Psychological Medicine*, 1–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291721002865>
- Van Den Bos, W., Cohen, M. X., Kahnt, T., & Crone, E. A. (2012). Striatum-medial prefrontal cortex connectivity predicts developmental changes in reinforcement learning. *Cerebral Cortex*, 22(6), 1247–1255. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr198>
- van der Meer, L., Costafreda, S., Aleman, A., & David, A. S. (2010). Self-reflection and the brain: A theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(6), 935–946. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.004>
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 30(3), 829–858. <https://doi.org/10.1002/hbm.20547>
- Vandekerckhove, M., Berens, A., Wang, Y. L., Quirin, M., & Mey, J. D. (2020). Alterations in the fronto-limbic network and corpus callosum in borderline-personality disorder. *Brain and Cognition*, 138, 103596. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.103596>
- Vegni, N., D’Ardia, C., & Torregiani, G. (2021). Empathy, Mentalization, and Theory of Mind in Borderline Personality Disorder: Possible Overlap With Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2021.626353>
- Visintin, E., Pan, C. De, Amore, M., Balestrieri, M., Christian, R., & Sambataro, F. (2016). *Mapping the brain correlates of borderline personality disorder: A functional neuroimaging meta-analysis of resting state studies*. 204, 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.025>
- von Dawans, B., Strojny, J., & Domes, G. (2021). The effects of acute stress and stress hormones on social cognition and behavior: Current state of research and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 121, 75–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.026>

- Vossel, S., Weidner, R., Driver, J., Friston, K. J., & Fink, G. R. (2012). Deconstructing the Architecture of Dorsal and Ventral Attention Systems with Dynamic Causal Modeling. *Journal of Neuroscience*, *32*(31), 10637–10648. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0414-12.2012>
- Weightman, M. J., Air, T. M., & Baune, B. T. (2014). A review of the role of social cognition in major depressive disorder. En *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 5, Número NOV). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00179>
- Westlund Schreiner, M., Klimes-Dougan, B., Mueller, B. A., Nelson, K. J., Lim, K. O., & Cullen, K. R. (2019). Neurocircuitry associated with symptom dimensions at baseline and with change in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *290*, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.07.001>
- Wilson, S. T., Stanley, B., Oquendo, M. A., Goldberg, P., Zalsman, G., & Mann, J. J. (2007). Comparing impulsiveness, hostility, and depression in borderline personality disorder and bipolar II disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(10), 1533–1539. PubMed. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1010>
- Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Schmid, M., Thomann, P. A., Bientreue, S. D., & Wolf, N. D. (2011). Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *36*(6), 402–411. <https://doi.org/10.1503/jpn.100150>
- Wolkenstein, L., Schönenberg, M., Schirm, E., & Hautzinger, M. (2011). I can see what you feel, but i can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.010>
- Wrege, J. S., Ruocco, A. C., Carcone, D., Lang, U. E., Lee, A. C. H., & Walter, M. (2021). Facial Emotion Perception in Borderline Personality Disorder: Differential Neural Activation to Ambiguous and Threatening Expressions and Links to Impairments in Self and Interpersonal Functioning. *Journal of Affective Disorders*, *284*, 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.042>
- Xu, J., Wang, J., Fan, L., Li, H., Zhang, W., Hu, Q., & Jiang, T. (2015). Tractography-based Parcellation of the Human Middle Temporal Gyrus. *Scientific Reports*, *5*, 18883. <https://doi.org/10.1038/srep18883>
- Xu, T., Cullen, K. R., Mueller, B., Schreiner, M. W., Lim, K. O., Schulz, S. C., & Parhi, K. K. (2016). Network analysis of functional brain connectivity in borderline personality disorder using resting-state fMRI. *NeuroImage: Clinical*, *11*, 302–315. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.006>

- Yang, X., Hu, L., Zeng, J., Tan, Y., & Cheng, B. (2016). Default mode network and frontolimbic gray matter abnormalities in patients with borderline personality disorder: A voxel-based meta-analysis. *Scientific Reports*, 6(September), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep34247>
- Yeshurun, Y., Nguyen, M., & Hasson, U. (2021). The default mode network: Where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00420-w>
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Dubo, E. D., Sickel, A. E., Trikha, A., Levin, A., & Reynolds, V. (1998). Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1733–1739. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1733>
- Zanarini, M. C., Gunderson, J. G., Marino, M. F., Schwartz, E. O., & Frankenburg, F. R. (1989). Childhood experiences of borderline patients. *Comprehensive Psychiatry*, 30(1), 18–25. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(89\)90114-4](https://doi.org/10.1016/0010-440x(89)90114-4)
- Zhan, Y., Paolicelli, R. C., Sforazzini, F., Weinhard, L., Bolasco, G., Pagani, F., Vyssotski, A. L., Bifone, A., Gozzi, A., Ragozzino, D., & Gross, C. T. (2014). Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nature Neuroscience*, 17(3), 400–406. <https://doi.org/10.1038/nn.3641>
- Zouk, H., Tousignant, M., Seguin, M., Lesage, A., & Turecki, G. (2006). Characterization of impulsivity in suicide completers: Clinical, behavioral and psychosocial dimensions. *Journal of Affective Disorders*, 92(2–3), 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.016>