

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



**RESPUESTA ELECTROFISIOLÓGICA Y CONDUCTUAL DE PACIENTES CON
ANOREXIA NERVIOSA A ESTÍMULOS EMOCIONALES Y ESTÍMULOS
RELACIONADOS CON EL ALIMENTO**

Elizabeth Aguirre Vega

Madrid, 2015

Tesis doctoral dirigida por:

Luis Carretié Arangüena

Jacobo Albert Bitaubé

Manuel Tapia Casquero

A Yudi y a Marco Antonio

A Mark y a Luna

Contenido

1. PRESENTACIÓN	7
2. INTRODUCCIÓN	10
2.1. Concepto de anorexia nerviosa	10
2.1.1. <i>Definición y características básicas</i>	10
2.1.1.1. Criterios diagnósticos	12
2.1.1.2. Diagnóstico diferencial.....	15
2.1.1.3. Epidemiología.....	16
2.1.2. <i>Etiología: bases psicosociales, hereditarias y neurales de la anorexia nerviosa</i>	17
2.1.2.1. Bases psicosociales y hereditarias de la anorexia nerviosa.....	18
2.1.2.2. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la anorexia nerviosa	19
2.2. Anorexia nerviosa y emoción	22
2.2.1. <i>Investigación empírica previa sobre la respuesta emocional a estímulos relacionados con el alimento en pacientes con anorexia nerviosa</i>	24
2.2.1.1. Estudios conductuales	25
2.2.1.2. Estudios de actividad cerebral.....	28
3. CUESTIONES ABIERTAS Y OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS	36
4. ESTUDIOS EMPÍRICOS	42
4.1. Primer experimento: Respuesta electrofisiológica y conductual de pacientes con anorexia nerviosa a estímulos relacionados con el alimento	42
4.1.1. <i>Introducción</i>	42
4.1.2. <i>Método</i>	44
4.1.2.1. Participantes	44
4.1.2.2. Estímulos.....	46
4.1.2.3. Procedimiento	48
4.1.2.4. Registro electrofisiológico y preprocesamiento de la señal EEG.....	50
4.1.2.5. Análisis de datos.....	52
4.1.2.5.1. Análisis conductual.....	52
4.1.2.5.2. Análisis de los PRAD a nivel de cuero cabelludo	52
4.1.2.5.3. Análisis de los PRAD a nivel de vóxel.....	55
4.1.3. <i>Resultados</i>	57
4.1.3.1. Evaluación del contenido emocional de los estímulos alimentarios	57
4.1.3.2. Análisis de los datos conductuales	61
4.1.3.3. Datos de los PRAD a nivel de superficie.....	63

4.1.3.4. Datos de los PRAD a nivel de vóxel.....	65
4.1.3.5. Relación entre activación de la ínsula, la conducta y las valoraciones emocionales.....	68
4.2. Segundo experimento: Segundo experimento: Respuesta electrofisiológica y conductual de pacientes con anorexia nerviosa y controles a estímulos emocionales	68
4.2.1. <i>Introducción</i>	68
4.2.2. <i>Método</i>	70
4.2.2.1. Participantes	70
4.2.2.2. Estímulos.....	70
4.2.2.3. Procedimiento.....	72
4.2.2.4. Registro electrofisiológico y preprocesamiento de la señal EEG.....	72
4.2.2.5. Análisis de datos.....	72
4.2.2.5.1. Análisis conductual.....	72
4.2.2.5.2. Análisis de los PRAD a nivel de cuero cabelludo.....	73
4.2.2.5.3 Análisis de los PRAD a nivel de vóxel	74
4.2.3. <i>Resultados</i>	74
4.2.3.1. Evaluación del contenido emocional de los estímulos	74
4.2.3.2. Análisis conductual.....	76
4.2.3.3. Datos de los PRAD en superficie.....	77
4.2.3.4. Datos de los PRAD a nivel de vóxel.....	81
4.3. Relación entre la respuesta neural a estímulos alimentarios y la respuesta neural a estímulos emocionales.....	81
5. DISCUSIÓN	82
6. CONCLUSIONES GENERALES	95
7. LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS.....	96
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99
ÍNDICE DE TABLAS.....	125
ÍNDICE DE FIGURAS.....	126
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	127
ANEXOS.....	129
Anexo 1: Consentimiento firmado y Breve evaluación médica y psicológica.....	129
Anexo 2: Escala bidimensional del contenido emocional de las imágenes.....	130
AGRADECIMIENTOS.....	131

1. PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral, realizada en el marco de la investigación desarrollada por el grupo "Emoción, Afecto y Cognición" (www.uam.es/CEACO) coordinado desde la Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de Madrid, pretende explorar, mediante el registro de respuestas electrofisiológicas y conductuales, el componente afectivo de la anorexia nerviosa (AN) y, en particular, la base emocional de la respuesta anómala que las pacientes que padecen este trastorno presentan ante los estímulos de carácter alimentario.

La AN es un trastorno de la conducta alimentaria (TCA) caracterizado principalmente por una pérdida de peso corporal autoinducida, miedo intenso al aumento de peso y alteraciones en la percepción de la imagen y figura corporal propia (Asociación Psiquiátrica Americana, 2013). Actualmente se considera a la AN como una patología multidimensional y multifactorial en la que intervienen de manera simultánea diversos factores psicológicos, biológicos y socioculturales (Kaye, Fudge, Paulus 2009; Schmidt y Treasure, 2006; Southgate, Tchanturia, y Treasure, 2005; Treasure, 2007). La evidencia científica sobre las bases neurobiológicas de la AN obtenida en los últimos años ha puesto de relieve la importancia de los procesos emocionales tanto en el origen como en el mantenimiento de esta enfermedad (p. ej. Connan, Campbell, Katzman, Lightman, y Treasure, 2003; Hatch y cols., 2010b; Kaye, Fudge y Paulus, 2009). La posible base emocional de la AN es justamente el objetivo de la presente tesis doctoral, que pretende aportar datos que ayuden a esclarecer si los pacientes con AN muestran anomalías en los procesos neurales que

intervienen en el procesamiento afectivo de estímulos alimentarios. Con este objetivo se llevaron a cabo dos experimentos, en el primero de ellos se examinaron los correlatos electrofisiológicos y conductuales ante imágenes de alimentos altos y bajos en calorías con el fin de caracterizar las respuestas de un grupo de pacientes con AN y compararlas con las de un grupo control. En el segundo experimento, se examinaron los mismos correlatos ante estímulos con diferente carga emocional (negativa, positiva y neutra) con el fin de comparar las respuestas ante ambos tipos de estimulación (alimentaria vs. emocional) y determinar si existe un paralelismo entre la valencia emocional y el contenido calórico de los alimentos presentados.

Para el análisis de la actividad cerebral se registraron los Potenciales Relacionados con Acontecimientos Discretos (PRAD), una señal electrofisiológica que refleja con una alta resolución temporal la actividad cerebral que ocurre inmediatamente después de la presentación de un estímulo (Carretié, 2001). Este aspecto es de gran importancia en el estudio de los procesos afectivos, pues la mayoría de las respuestas cerebrales que se dan ante los estímulos emocionales activan subprocesos breves y rápidos que ocurren dentro de los primeros 500 milisegundos después del comienzo de la estimulación (Halgren, Marinkovic y Gazzaniga, 1995; Mangun y Hillyard, 1995; Carretié, Martín-Loeches, Hinojosa, y Mercado, 2001). Por otra parte, los PRAD permiten el uso de algoritmos de localización de fuentes (en el caso del presente trabajo, el algoritmo sLORETA, Pascual-Marqui, 2002). Debe destacarse que el procesamiento de los estímulos emocionales y los estímulos relacionados con

el alimento se estudió de forma ímplicita o indirecta mediante la realización de una tarea concurrente que los sujetos llevaron a cabo durante el registro de los PRAD. El empleo de este tipo de tareas durante el registro ayuda a reducir el efecto conocido como "relevancia para la tarea" (Duncan-Johnson y Donchin, 1977) permitiendo un mejor análisis de los efectos emocionales mediante la disminución de interferencias cognitivas (Carretié, Hinojosa, Albert, y Mercado, 2006; Hariri, Mattay, Tessitore, Ferra, y Weinberge, 2003; Taylor, Phan, Decker, y Liberzon, 2003).

La presente tesis doctoral está estructurada en tres grandes apartados. El primero de ellos consta de una introducción teórica en la que se define la AN, sus características básicas y los factores psicológicos, socioculturales y neurobiológicos implicados en su etiología, profundizando en sus bases neurales, a las que está orientada esta tesis doctoral. El primer bloque finaliza con una integración de lo expuesto anteriormente a través de una revisión teórica de los modelos emocionales de la AN y con la descripción de los resultados de las investigaciones empíricas realizadas hasta la fecha sobre la respuesta neural y conductual de pacientes con AN ante estímulos relacionados con el alimento. En la segunda parte se describen los dos experimentos que componen el núcleo empírico de esta tesis doctoral, detallando en cada apartado la metodología empleada y los resultados obtenidos. En la tercera parte se encuentran tanto la discusión y las conclusiones generales como las limitaciones del presente trabajo doctoral, así como algunas propuestas para futuros trabajos en esta línea de investigación.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Concepto de anorexia nerviosa

2.1.1. Definición y características básicas

El término anorexia nerviosa (AN) se utiliza actualmente para describir una patología caracterizada por patrones anormales en la conducta alimentaria, miedo intenso a ganar peso y alteraciones en la percepción de la imagen y la figura corporal (Asociación Psiquiátrica Americana, 2013). La AN afecta principalmente a mujeres adolescentes y jóvenes, estimándose un rango de prevalencia del 0.5 al 1% en la población femenina y del 0.1% en la población masculina (Hoeck, 2006; Hudson, Hiripi, Pope, y Kessler, 2007). Se ha observado que aproximadamente dos tercios de los pacientes con AN continúan presentando preocupaciones persistentes sobre su conducta alimentaria y su peso corporal aún después de un tratamiento terapéutico exitoso, mientras que el tercio restante desarrolla un cuadro crónico (Bulik, Sullivan, Wade, y Kendler, 2000). También se ha observado que la tasa de mortalidad de la AN es una de las más altas dentro de las enfermedades mentales, oscilando entre un 5% y un 15% (Vitiello y Lederhendler, 2000; Zipfel, Lowe, Reas, Deter, y Herzog, 2000). Además del rechazo a mantener el peso en los valores mínimos esperados para su edad y estatura, los pacientes con AN presentan pensamientos obsesivos respecto a la comida, rasgos perfeccionistas, irritabilidad, aislamiento social, anhedonia, disminución en la capacidad de concentración, insomnio, sentido alterado del tiempo e hiperactividad (Anderluh, Tchanturia, Rabe-Hesketh, y Treasure, 2003; Bayless y cols., 2002), dificultad para expresar sus sentimientos

y afectos, disminución de la libido y un estilo cognitivo y perceptual rígido (Kaye, 2008; Tchanturia, Morris, Surguladze, y Treasure, 2002). La AN puede presentar comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas tales como el trastorno obsesivo-compulsivo (Halmi y cols., 2005; Kaye, Weltzin, y Hsu, 1993), trastornos afectivos tales como depresión mayor y distimia (Herpertz-Dahlmann, 2003; Speranza y cols., 2005; Rastam, 2006), trastornos de ansiedad, p. ej. ansiedad generalizada (Braun, Sunday, y Halmi, 1994; Godart, Flament, Lecrubier, y Jeammet, 2000; Thornton, Dellave, Root, Lichtenstein, y Bulik 2011) y trastornos de personalidad (Thompson-Brenner y cols., 2008; Sansone y Sansone, 2011).

Ya en el siglo XVII se describían cuadros clínicos similares, siendo el médico inglés Richard Morton el primer autor en hacer referencia a un caso clínico caracterizado por falta de apetito, pérdida de peso, amenorrea, estreñimiento e hiperactividad, cuyo origen se encontraba en alteraciones psicológicas, tales como tristeza y ansiedad (Halmi, 2002). Entre 1873 y 1894 Ernst-Charles Lasegue en París y Sir William Withey Gull en Londres mencionaron a la anorexia como una entidad clínica específica en publicaciones científicas especializadas. Ambos médicos describían cuadros patológicos que ocurrían en adolescentes y mujeres jóvenes, con pérdida severa de peso, amenorrea e inquietud que no estaban asociados con patologías orgánicas y atribuyeron su origen a la histeria (Halmi, 2002). Posteriormente, después de la segunda guerra mundial, la comunidad médica comenzó a poner énfasis en los aspectos psicológicos de la enfermedad, tomando como base las teorías

psicoanalíticas. En 1960, Hilde Bruch destacó la falta de autoestima, la imagen corporal distorsionada y la búsqueda continua de la delgadez como características específicas de la anorexia (Halmi, 2002). La primera definición de los criterios diagnósticos operacionales para la AN fue propuesta por Gerald Russell en 1970. Estos criterios han ido evolucionando desde entonces hasta llegar a los actuales publicados tanto en la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como en el Manual Diagnóstico de las Enfermedades Mentales (DSM por sus siglas en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA).

2.1.1.1. Criterios diagnósticos

La OMS (1992) establece en el CIE-10 [F50.0] los siguientes criterios diagnósticos para la AN:

- Pérdida significativa de peso: el peso corporal se encuentra un 15% debajo de la media normal para la edad y estatura (Índice de Masa Corporal [IMC¹] inferior a 17.5). Los enfermos prepúberes pueden no experimentar la ganancia de peso propia de su edad.
- La pérdida de peso es provocada por el propio enfermo.

¹ IMC, Índice de Masa Corporal ó Índice de Quetelet, medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo obtenido al dividir el peso corporal (expresado en kg) entre la estatura al cuadrado (expresada en metros) de un individuo. La OMS considera los valores inferiores a 18.5 como bajo peso.

- Distorsión de la imagen corporal caracterizada por miedo intenso y persistente ante la gordura o flacidez corporal, de modo que el paciente se impone a sí mismo el permanecer por debajo de un límite mínimo de peso corporal.
- Trastorno endocrino generalizado que afecta al eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, manifestándose en la mujer como amenorrea y en el varón como una pérdida de interés y de la potencia sexual.
- Si el inicio es anterior a la pubertad se retrasa el desarrollo normal puberal: cesa el crecimiento, en las mujeres no se desarrollan las mamas y hay amenorrea primaria, y en los varones persisten los genitales infantiles. Estas consecuencias son reversibles en caso de recuperación.

Los criterios diagnósticos para la AN según la cuarta edición revisada del DSM (DSM-IV-TR) de la APA (2002) que fueron utilizados como criterios para formar la muestra clínica de la presente investigación son los siguientes:

- A. Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando la edad y talla (p.ej. pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85% de lo esperable, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento).
- B. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal.

- C. Alteración en la percepción del peso o la silueta corporal, exageración de la importancia del peso en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.
- D. En las mujeres pospuberales, presencia de amenorrea (ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos).

A diferencia del CIE-10, en el DSM-IV-TR se subclasifica a la AN en dos subtipos: la anorexia nerviosa restrictiva (ANR) y la anorexia nerviosa purgativa (ANP). En éste último se presentan atracones (consumo excesivo de alimentos en corto tiempo con sensación de pérdida de control) que son seguidos por conductas purgativas para evitar el aumento de peso (p. ej. vómitos autoprovocados o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas). En el tipo restrictivo no se presentan atracones ni conductas purgativas.

La publicación de la última versión del DSM (DSM-5) trajo consigo las siguientes modificaciones en los criterios necesarios para el diagnóstico clínico de la AN (Behar y Arancibia, 2014):

- A. Restricción de la ingesta energética en relación con los requerimientos calóricos que conduce a una significativa pérdida de peso teniendo en cuenta la edad, sexo, etapa de desarrollo y salud del individuo.
- B. Miedo intenso a ganar peso o a llegar a ser obeso o conducta persistente que interfiere con la ganancia de peso, a pesar de tener un peso significativamente bajo.

C. Alteración de la percepción del peso o la silueta corporal, exageración de la importancia de dicha percepción en la autoevaluación o persistente negación del peligro que comporta el bajo peso corporal actual.

D. Se elimina el criterio de amenorrea.

2.1.1.2. Diagnóstico diferencial

Antes de emitir un diagnóstico de AN es necesario llevar a cabo una evaluación diferencial somática para descartar enfermedades como colitis ulcerosa, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, intolerancia al gluten, síndrome de la arteria mesentérica superior, tumores cerebrales, etcétera, en las que también se observa falta de apetito o pérdida significativa de peso. El criterio diferencial es que en estos cuadros no se presentan ni el miedo intenso a ganar peso ni la hiperactividad con fines para perder peso características de la AN (Casper, 2006).

El diagnóstico diferencial con otras enfermedades psiquiátricas incluye principalmente el de la ANP con la bulimia nerviosa (BN). La BN, también un trastorno de la conducta alimentaria, comparte con la ANP el miedo intenso a engordar, la distorsión de la imagen corporal, la excesiva influencia del peso y la figura corporal en la autoevaluación así como la presencia de atracones y conductas compensatorias (como vómitos, purgas, uso de laxantes o ayunos). Sin embargo, los pacientes con BN suelen mantener un peso corporal dentro del rango normal, pues realizan con más frecuencia comidas regulares. Debe descartarse también que la pérdida de apetito y la pérdida de peso sean síntomas secundarios a un cuadro clínico primario como p. ej. un trastorno

depresivo mayor u otros trastornos tales como la fobia social, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno por estrés postraumático y algunos trastornos psicóticos (APA, 2013).

2.1.1.3. Epidemiología

Los resultados de los estudios que evalúan la prevalencia e incidencia de la AN han sido hasta ahora heterogéneos, principalmente por la variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados, las diversas metodologías y las poblaciones escogidas. En general, se estima que la tasa de morbilidad de la AN en la población general se encuentra en un rango del 0.5%-1%, siendo solamente uno de cada diez casos del sexo masculino (Hoeken, Seidell, y Hoek, 2003; Hudson y cols., 2007; Jacobi, Hayward, De Zwann, Kraemer, y Agras, 2004). Este porcentaje aumenta hasta un 15%-20% en la población de riesgo: adolescentes, mujeres jóvenes y también en las profesiones donde la figura corporal juega un papel primordial (p.ej. bailarinas, modelos, deportistas) (Hoeck, 2006).

Diversos investigadores han publicado que la prevalencia de este trastorno ha aumentado entre los adolescentes, observándose una mayor incidencia en chicas de entre 10 y 19 años de edad e incrementándose el número de casos prepuberales diagnosticados (Brunner y Resch, 2006; Hay, Mond, Buttner, y Darby, 2008) lo cual ha provocado que se llegue a hablar incluso de "proporciones epidémicas de la enfermedad", existiendo estudios que demuestran que la prevalencia de los cuadros en los que se observan varios síntomas de los trastornos de la conducta alimentaria pero en los que no se

cumple con todos los criterios para emitir un diagnóstico clínico, llega a alcanzar hasta un 5% (Haye y cols., 2002).

Se estima que la tasa de mortalidad en la AN es cuatro veces mayor que la de personas de la misma edad y género que no padecen trastornos alimentarios, siendo la primera causa de muerte no traumática en los adolescentes (Hoeken y cols., 2003). Las tasas de mortalidad son más bajas cuando se calculan a corto plazo, pero aumentan hasta un 20% en los enfermos crónicos, siendo el suicidio la causa de muerte en más de la mitad de los casos (Franko y Keel, 2006). En el resto de los casos la muerte se debe a las complicaciones médicas producidas por la desnutrición, como p. ej. desequilibrio electrolítico, fallo cardíaco asociado a bajos niveles de fosfato, alteraciones del sistema cardiovascular, disfunción del sistema inmune, aumento crónico en los niveles de cortisol, osteoporosis, anemia, disfunción hepática y renal, entre otras (Arcelus, Mitchell, Wales, y Nielsen, 2011).

2.1.2. Etiología: bases psicosociales, hereditarias y neurales de la anorexia nerviosa

En la etiología de la AN intervienen múltiples factores psicológicos, biológicos y socioculturales, existiendo una gran cantidad de abordajes y modelos teóricos que intentan explicar la aparición y el mantenimiento de este trastorno. En este trabajo mencionaremos brevemente los factores etiopatogénicos psicosociales para centrarnos posteriormente en la revisión de los factores psicobiológicos, principalmente en los de origen neural, de mayor relevancia para la presente tesis doctoral.

2.1.2.1. Bases psicosociales y hereditarias de la anorexia nerviosa

Las alteraciones en el comportamiento alimentario motivadas por convenciones sociales o culturales han sido descritas desde la antigüedad. Un ejemplo muy claro y presente en un buen número de culturas es el ayuno de carácter religioso (Vandereycken, van Deth, y Meermann, 2003). La preocupación por el peso y la figura corporal con fines estéticos, y el uso de métodos (ayunos, dietas, ejercicio) para alcanzar patrones de belleza relacionados con la delgadez, empezaron a ser descritos en los países occidentales desarrollados a principios del siglo XX (Toro y cols., 2001). Actualmente la AN es una patología que se ha extendido en todos los estratos socioeconómicos, en países subdesarrollados e incluso en las culturas orientales (Lee y Katzman, 2002). Sin embargo, el hecho de que aunque la mayoría de la población se encuentre expuesta a la presión social y mediática de la “cultura de la delgadez” sólo un porcentaje relativamente bajo de la población general desarrolle un cuadro clínico de AN subraya la importancia de los factores psicológicos y hereditarios en la etiología de la enfermedad (Kaye, 2008) .

Respecto a los factores psicológicos, algunos autores consideran que el origen de la AN recae principalmente en las características psicológicas propias del individuo tales como la baja autoestima, el perfeccionismo, la competitividad, la alta autoexigencia y una regulación emocional inestable unidos a algún factor desencadenante, p.ej. eventos estresantes tales como conflictos intrafamiliares o una adolescencia conflictiva (Anderluh y cols., 2003; Bayless y cols., 2002; Schmidt y Treasure, 2006).

Los factores hereditarios relacionados con la AN por su parte, han sido investigados mediante estudios familiares, con gemelos y análisis de genética molecular. Así, los estudios con gemelos han demostrado una tasa de concordancia de hasta un 70% para gemelos idénticos y de un 20% para gemelos no idénticos (Treasure y Holland, 1989; Walter y Kendler, 1995). Por su parte los estudios de genética molecular se han enfocado en intentar identificar a los genes “candidatos” para la patogénesis de la AN, centrándose principalmente en el análisis de polimorfismos de los receptores de serotonina y dopamina (Tozzi y Bulik, 2003), neurotransmisores que, como se verá en el siguiente apartado, juegan un papel importante en la AN (Treasure, 2007). Los resultados de numerosas investigaciones en este campo destacan una contribución potencial de los factores hereditarios en la patogénesis de la AN, sin embargo, aún se desconoce la manera exacta en la que los genes contribuyen al desarrollo de la AN.

2.1.2.2. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la anorexia nerviosa

Respecto a las **bases neuroquímicas**, se han propuesto dos mecanismos centrales principales que regularían el apetito en el ser humano: el homeostático y el hedónico (Blundell, 2006). El mecanismo *homeostático* (ver Figura 1.1.), constituido básicamente por dos factores, hambre y saciedad, incluye factores periféricos y centrales, tales como la presencia de nutrientes en la sangre (glucosa, triglicéridos, ácidos grasos), neurotransmisores clásicos necesarios para la transmisión de información rápida a corto plazo, neuropéptidos (colecistoquinina, leptina, neuropéptido Y, grelina) y hormonas. Estas señales se

integran principalmente en el hipotálamo, la amígdala, la ínsula, el giro fusiforme y el giro o corteza cingulada anterior (CCA), así como en los circuitos superiores corticales prefrontales. El sistema homeostático estaría encargado de regular biológicamente la conducta alimentaria para mantener un equilibrio entre las necesidades corporales de nutrientes y la ingesta. El sistema *hedónico* por su parte, regularía la sensación subjetiva de placer de la conducta alimentaria y estaría compuesto a su vez por dos componentes: el incentivo (deseo) y el consumatorio (placer), en los que intervendrían principalmente los sistemas dopaminérgicos y de opiáceos endógenos e involucrando a estructuras como la amígdala, la ínsula, el estriado, la corteza prefrontal y el núcleo accumbens (Treasure, 2007, ver Figura 1.1). Ambos sistemas (hedónico y homeostático) interactúan entre sí y, afectados a su vez por los factores ambientales y socioculturales, modulan no solo la elección de los alimentos que serán consumidos, sino también la expresión temporal y cuantitativa de la conducta alimentaria (Blundell, 2006; Treasure, 2007).

Aunque aún no se conoce con exactitud en qué medida estos sistemas se encuentran involucrados en la etiología de la AN, se han observado varias alteraciones tanto en los sistemas de neuropéptidos (Baranowska, Wolinska-Witort, Wasilewska-Dziubinska, Roguski, y Chmielowska, 2001; Haas y cols., 2005; Monteleone, DiLieto, Castaldo, y Maj, 2004) como en los sistemas de serotoninérgicos y dopaminérgicos en pacientes con AN (ver revisión de Kaye, Wierenga, Bailer, Simmons, y Bischoff-Grethe, 2013).

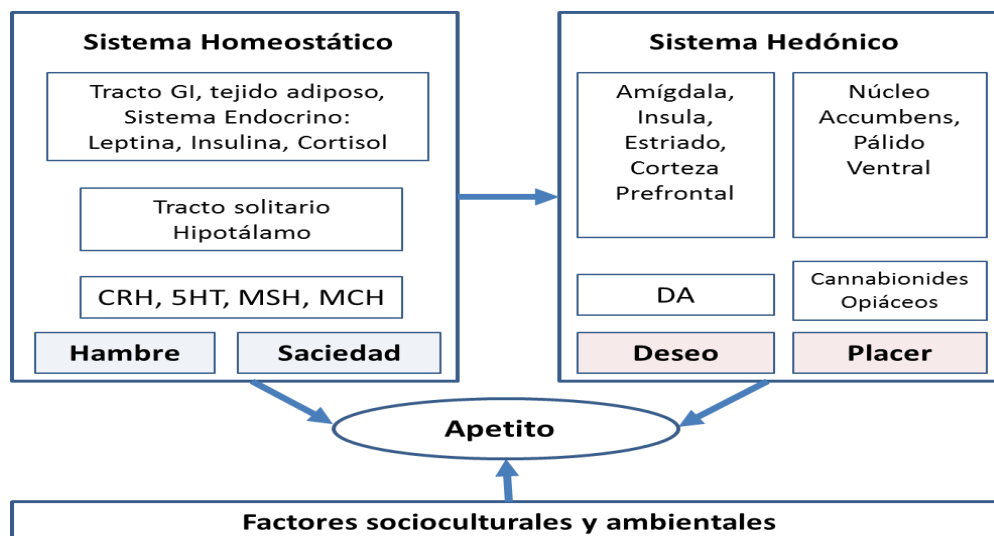


Figura 1.1. Control central del apetito (modificada de Treasure, 2007) (GI= gastrointestinal; CRH= hormona liberadora de corticotropina; 5HT= serotonina; MSH=hormona estimuladora de melanocito; MCH= hormona concentradora de melanocito; DA= dopamina).

A nivel **neuroanatómico** se han identificado alteraciones en pacientes con AN tales como una pérdida general de sustancia gris y sustancia blanca, un aumento en los volúmenes ventriculares así como una disminución del volumen, del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral (ver revisión de Frank, Bailer, Henry, Wagner, y Kaye, 2004). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que estas alteraciones remiten en las pacientes recuperadas (Frank y cols., 2007; Wagner y cols., 2006), lo que indicaría que estos cambios estructurales son secundarios a la desnutrición y por tanto, reversibles. Por otra parte, las **alteraciones funcionales** de las estructuras neurales involucradas en la AN se han estudiado utilizando métodos como la Resonancia Magnética Funcional (RMf) y los PRAD. Debido a que la presente tesis doctoral se centra en las alteraciones funcionales, los resultados de los estudios realizados en este campo serán descritos ampliamente en un apartado específico (2.2.1.2).

2.2. Anorexia nerviosa y emoción

En la mayoría de las aproximaciones y modelos teóricos que se han propuesto para explicar la AN se menciona un factor que podría ser de importancia clave en la sintomatología y el mantenimiento de la enfermedad: el procesamiento emocional. En este apartado describiremos en primer lugar aquellos modelos que postulan que las emociones juegan un papel central en la patología y el mantenimiento de la enfermedad, para posteriormente centrarnos en revisar la evidencia empírica previa, tanto conductual como neural, sobre las posibles alteraciones en el procesamiento emocional de pacientes anoréxicas ante los estímulos relacionados con el alimento.

Los modelos que hacen referencia a una alteración en el procesamiento de los estímulos relacionados con las emociones en la AN tienen su origen en las descripciones de Bruch (1973) sobre las aparentes dificultades cognitivas y emocionales observadas en las mujeres con AN. En efecto, para algunos autores, la alteración en la percepción emocional constituida por la inhabilidad para reconocer, etiquetar y por tanto de responder de manera funcional ante diferentes estados emocionales (Alexitimia) sería el factor clave para el desarrollo de la AN (Beales y Dolton, 2000; Bydlowski y cols., 2005; Rastam, Gillberg, Gillberg, y Johansson, 1997, Schmidt, Jiwany, y Treasure, 2003; Zonnevijlle-Bender, Van Goozen, Cohen-Kettenis, Van Elburg, y Van Engeland, 2004). En este contexto se ha observado que los pacientes con AN presentan alteraciones en el procesamiento emocional de los estímulos apetitivos o positivos (Friederich y cols., 2006; Soussignan, Jiang, Rigaud, Royet y Jiang,

2011; Soussignan, Schaal, Rigaud, Royet y Jiang, 2010; Wagner y cols., 2007) así como un sesgo atencional hacia el procesamiento de estimulación negativa (Joos, Cabrillac, Hartmann, Wirsching, y Zeeck, 2009; Kucharska-Pietura, Nikolau, Maslak, y Treasure, 2004).

Por otro lado se ha sugerido que la AN es un trastorno fóbico (Myslobodsky, 2005) en el que se presenta una ansiedad anticipatoria al aumento de peso y un miedo irracional a la gordura. Este modelo propone que el circuito neuroanatómico amígdalo-hipocampal (encargado del miedo adquirido) y la corteza prefrontal (que contribuiría a la activación generada cognitivamente) modularían las respuestas fóbicas autonómicas y conductuales ante estímulos percibidos como amenazantes, que en la AN serían los estímulos relacionados con el alimento y la propia figura corporal. Los factores cognitivos de regulación “arriba-abajo” serían responsables del mantenimiento de la enfermedad, mientras que la hiperactividad o el exceso de ejercicio, generarían señales hormonales y dopaminérgicas de bienestar que actuarían como alternativas reforzantes compensatorias a la falta de alimento.

Por su parte, Hatch y su grupo de investigación (2010b) proponen que en la AN existe una alteración en el procesamiento temprano no consciente de las señales de peligro/recompensa de los estímulos emocionales (<200 ms) en las áreas temporales-límbicas. La alteración central en el procesamiento emocional de la AN se generalizaría hacia los estímulos relacionados con el alimento, que por un lado serían menos reforzantes para los pacientes con AN que para los individuos normales, y por otro, se convertirían en estímulos condicionados de

amenaza/peligro (asociados al aumento de peso), lo cual desencadenaría en una ingesta disminuida en la fase de autoregulación (Hatch y cols., 2010b). En relación con esto, se ha propuesto que los síntomas característicos de la AN (alteración del apetito e ingesta alimentaria reducida) podrían estar originados en la interacción de los neurocircuitos encargados de la conducta alimentaria con aquellos relacionados con los procesos afectivos y de recompensa (Kaye, Fudge y Paulus, 2009). De esta manera, en la AN, los alimentos podrían generar una sensación visceral aversiva como resultado de una integración alterada de los aferentes interoceptivos (tales como la amígdala y la CCA) en la ínsula anterior. Según Kaye y cols. (2009) la experiencia interoceptiva alterada alteraría las propiedades reforzantes intrínsecas de los alimentos, que evaluados como aversivos en la ínsula, activarían los procesos cognitivos corticales “arriba-abajo” en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) con el fin de anticipar y minimizar la exposición ante estos estímulos. Este elevado control cognitivo alteraría a su vez las respuestas estriatales de recompensa, facilitando la preferencia al reforzamiento a largo plazo (pérdida de peso) sobre el reforzamiento a corto plazo (disminución del hambre mediante la ingesta alimentaria).

2.2.1. Investigación empírica previa sobre la respuesta emocional a estímulos relacionados con el alimento en pacientes con anorexia nerviosa

Las actitudes que los pacientes con AN presentan ante los estímulos alimentarios son una de las características principales de esta psicopatología. Estas actitudes han sido analizadas tanto a través de estudios conductuales, en los cuales se han evaluado las actitudes subjetivas y las reacciones emocionales

corporales que los enfermos presentan ante los alimentos, así como a través de estudios de actividad cerebral, que mediante el uso de técnicas refinadas de neuroimagen han pretendido encontrar sus correlatos neurofisiológicos. A continuación se describirán los resultados de los estudios conductuales y de actividad cerebral realizados hasta la fecha.

2.2.1.1. Estudios conductuales

Los estudios conductuales que se mencionan a continuación describen por un lado las evaluaciones subjetivas de los pacientes con AN sobre la carga emocional de los estímulos relacionados con el alimento y por otro en qué medida el contenido emocional de los estímulos asociados al alimento puede interferir en las tareas de ejecución que reflejan procesos cognitivos tales como la atención.

Como hemos mencionado anteriormente, una de las características principales de la AN es la actitud que presentan las pacientes ante los estímulos relacionados con el alimento. Mientras que para los individuos sanos los alimentos poseen generalmente un valor hedónico, en la AN adquieren un carácter aversivo. Se ha observado que los pacientes con AN muestran aversión a las comidas altas en grasas, proteínas y a los alimentos con altos contenidos de hidratos de carbono (Drewnowski, Greenwood, y Halmi, 1984; Drewnowski, Pierce, y Halmi, 1988; Franko, Wolfe, y Jimerson, 1994; Sunday y Halmi, 1990; Vaz, Alcaina, y Guisado, 1998) mostrando preferencia por los alimentos más bajos en calorías (Drewnoski y cols., 1988; Jiang y cols., 2010).

Al ser comparados con un grupo control, los pacientes con AN evalúan imágenes de alimentos con alta densidad calórica (p. ej. pizza, dulces, chocolate) como menos agradables, más desagradables y más amenazantes (Beaver y cols., 2006; Friedrich y cols., 2006; Herpertz, de Zwaan, y Zipfel, 2008; Lutter y Nestler, 2009; Santel, Baving, Krauel, Münte, y Rotte, 2006; Soussignan y cols., 2010; Uher y cols., 2003, 2004) tanto en estados de hambre como de saciedad (Gizewski y cols., 2010; Herpertz y cols., 2008; Santel, y cols., 2006; Uher, Treasure, Heinen, Brammer, Campbell, 2006). La observación de imágenes de estímulos relacionados con el alimento genera en los pacientes con AN niveles subjetivos elevados de emociones negativas tales como ansiedad, asco, miedo, culpa y náusea (Friedrich y cols., 2006; Gordon y cols., 2001) así como altos niveles de ansiedad en las pruebas STAI-S (*State Anxiety Inventory*, Spielberger, Gorsuch, y Lushene, 1970) y VAS-A (*Visual Analogue Scale for Anxiety*, Price, McGrath, y Rafii, 1983) (Gorini, Griez, Petrova, y Riva, 2010).

Asimismo, existen datos que sugieren que en la AN este tipo de estímulos interfieren en tareas de ejecución que reflejan procesos cognitivos como la atención y memoria. En varios estudios llevados a cabo con versiones modificadas de la prueba de Stroop² se han registrado mayores tiempos de

2 La prueba de Stroop (Stroop, 1935) consiste en nombrar el color de la tinta con el que está escrito el nombre de un color, ignorando el contenido de la palabra. La palabra está escrita tanto de manera congruente como de manera incongruente, provocando la incongruencia una mayor latencia en la respuesta debido a la interferencia atencional que produce. En la versión

reacción y mayor número de errores ante representaciones lingüísticas de alimentos que ante estímulos neutros en pacientes con AN (ver metaanálisis de Johansson, Ghader, y Anderson, 2005). Estos resultados respecto a la velocidad y el rendimiento en tareas de ejecución también fueron observados por Stormark y Tordkilsen (2004) utilizando fotografías de alimentos. Otro paradigma experimental que se ha utilizado para evaluar la interferencia en los procesos atencionales ante estímulos alimentarios en pacientes con AN ha sido la “prueba del punto” (MacLeod, Mathews, y Tata, 1986), observándose mayores tiempos de reacción ante estímulos relacionados con el alimento dependiendo de su contenido de valencia³ (Shaffran, Lee, Cooper, Palmer, y Fairburn 2007, 2008). Sin embargo aún no existe consenso sobre la naturaleza motivacional de esta interferencia, debido principalmente a que en ambas pruebas no puede inferirse si la velocidad en los tiempos de reacción refleja la captura rápida de la atención

modificada para TCA, los sujetos deben nombrar el color con el que están escritas las palabras de alimentos, p.ej. **MANZANA**.

3 La valencia junto con la activación son los conceptos básicos de la aproximación bidimensional de las emociones (Lang, Greenwald, Bradley, y Hamm 1993; Russell, 1980; Smith y Ellsworth, 1985). La dimensión valencia se refiere a la calidad del estímulo emocional, que predispone al acercamiento (placentero/agradable) o al alejamiento (displacentero/desagradable) y se encuentra en un continuo que va de lo positivo a lo negativo. La dimensión activación hace referencia a la cantidad, intensidad o fuerza del estímulo y se encuentra en un continuo que va de lo relajante a lo activante. Bajo esta aproximación, que es una de las más utilizadas dentro de la investigación de las emociones en la Psicofisiología actual y que será utilizada como referencia en la presente tesis doctoral, la emoción sería una experiencia bidimensional con al menos tres sistemas de respuesta: cognitivo (o subjetivo), conductual (expresivo) y fisiológico.

o la dificultad que el estímulo produce para, una vez detectada la información, desengancharse de ella y dirigirse a la otra posición (Johansson y cols., 2005.)

2.2.1.2. Estudios de actividad cerebral

En las últimas dos décadas se han llevado a cabo varios estudios para analizar distintos aspectos de la función cerebral en pacientes con AN mediante técnicas de imagen cerebral no invasivas tales como tomografía por emisión de positrones (TEP), tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y resonancia magnética funcional (RMf) (ver revisión en Fuglset y Framptom, 2011). Sin embargo, los estudios que se han centrado en evaluar la actividad cerebral ante los estímulos relacionados con el alimento en pacientes con AN han sido relativamente escasos y provienen en su mayoría de experimentos llevados a cabo con RMf y recientemente con PRAD. Estos estudios, de especial relevancia para el presente trabajo serán descritos a continuación.

El primer estudio con RMf para evaluar la respuesta cerebral ante imágenes de alimentos altos en calorías en pacientes con AN fue llevado a cabo por Ellison y sus colaboradores (1998). Estos investigadores observaron una mayor activación ante estos estímulos en estructuras tales como la ínsula izquierda, la CCA y la región amígdalo-hipocámpal izquierda en un grupo de pacientes con AN ($N=6$) comparados con un grupo control ($N=6$). Asimismo, se registraron mayores niveles subjetivos de ansiedad ante estos estímulos en el grupo de AN que en el grupo control.

Posteriormente Uher y su equipo de investigación (2003) compararon la respuesta de mujeres recuperadas de AN ($N=9$) con un grupo de pacientes

crónicos de AN ($N=8$) y un grupo control ($N=9$) ante fotografías de alimentos, imágenes emocionales negativas estándar y estímulos neutros. Durante el registro de la actividad cerebral las pacientes tenían que pensar sobre las emociones que las imágenes negativas les producían y en la sensación de hambre ante las imágenes de alimentos. Mientras que los pacientes recuperados y los control no difirieron en las evaluaciones subjetivas del contenido emocional de los estímulos presentados sí se observaron diferencias significativas en las puntuaciones hacia los estímulos de alimentos en los pacientes crónicos, quienes evaluaron a estos estímulos como menos agradables, más repulsivos, más inductores de miedo y menos generadores de hambre. Los análisis de RMf reflejaron una mayor activación en la CCA y en la corteza prefrontal medial (CPFm) ante los estímulos de alimentos tanto en los pacientes recuperados como en los pacientes crónicos pero no en el grupo control, también se observó una disminución en la actividad de la corteza parietal inferior en el grupo recuperado. En un estudio posterior, este mismo grupo de investigación (Uher y cols., 2004) comparó a 26 pacientes con TCA (10 con BN y 16 con AN) con 19 mujeres sanas de la misma edad y nivel educativo mientras observaban imágenes emocionales negativas y neutras, imágenes de objetos e imágenes de alimentos. Las pacientes con TCA evaluaron a los estímulos alimentarios como menos deseables, más amenazantes, más repugnantes y más inductores de miedo que a los estímulos de no comidas. De la misma manera que en su estudio anterior, el grupo con TCA presentó una mayor activación en la CCA y en la CPFm ante los estímulos de alimentos a diferencia del grupo control, que mostró

una mayor activación en el lóbulo parietal inferior y el cerebelo izquierdo. El subgrupo de AN mostró además una mayor activación en el giro lingual y una disminución en la actividad de los lóbulos inferiores parietales. Asimismo, al subdividir al grupo de pacientes con AN en ANR ($N=9$) y ANP($N=7$) y compararlos con el grupo control se observó una mayor activación de la CPFm izquierda en los sujetos con ANR. Los sujetos con ANP por su parte, presentaron una activación tanto en la corteza orbitofrontal anterior como en la corteza orbitofrontal lateral. Utilizando este mismo paradigma experimental (imágenes de alimentos vs no alimentos) Joos y sus colaboradores (2011) encontraron una activación en la amígdala derecha y una disminución en la actividad del cíngulo medio ante imágenes de alimentos en un grupo de ANR ($N=11$) comparado con un grupo de sujetos sanos ($N=11$).

Debido a que los sujetos evaluados por Uher y colaboradores (2003, 2004) se encontraban en un estado medio entre hambre y saciedad (habiendo consumido alimentos 3 horas antes del estudio) Santel y sus colaboradores (2006) diseñaron un experimento para controlar los efectos de los estados de hambre y saciedad sobre la respuesta cerebral en la AN. Los sujetos evaluaron la valencia de las imágenes de alimentos y de las imágenes de no alimentos mientras se registraba su actividad cerebral a través de RMf en un estado de hambre (después de 12 horas de ayuno) y en un estado de saciedad (después de ingerir alimentos). Los pacientes con AN calificaron a los estímulos de alimentos como menos agradables que los controles en ambos estados. Cuando estaban saciados, los pacientes con AN ($N=13$) mostraron una activación

disminuida de la corteza parietal inferior izquierda en comparación con el grupo control ($N=10$). En estado de hambre, los pacientes mostraron una activación menor de la corteza occipital visual derecha cuando fueron comparados con el grupo control. Los estímulos de alimentos durante el estado de saciedad (comparado con el estado de hambre) se asociaron con una mayor activación de la corteza orbitofrontal lateral derecha en los pacientes con AN, mientras que en los sujetos sanos se observó una mayor activación de la corteza orbitofrontal lateral izquierda, la porción media del cíngulo anterior derecho y el giro temporal medio izquierdo.

De la misma manera, pero utilizando únicamente imágenes de alimentos altos en calorías, Gizewski y colaboradores (2010) compararon las respuestas cerebrales de grupo de pacientes con ANR ($N=12$) y un grupo control ($N=12$) en estados de hambre (6 horas sin alimento) y saciedad (después de ingerir un alimento estandarizado). Los pacientes evaluaron los estímulos de alimentos como más aversivos que el grupo control. Estos estímulos se asociaron con una activación de la ínsula anterior, de las cortezas prefrontales y centrales y de la CCA en el grupo de AN durante el estado de hambre. La activación de la ínsula anterior también fue observada en los pacientes con AN en estado de saciedad. Al utilizar las puntuaciones de valencia otorgadas a los estímulos como covariable en el análisis estadístico, se confirmó la activación de la ínsula anterior en estado de hambre relacionada con la valencia negativa y se reveló una activación adicional de las cortezas orbitofrontal y cíngulo media. La activación de las cortezas orbitofrontal, cíngulo media y prefrontal también

correlacionó con las puntuaciones de valencia en estado de saciedad. Los resultados de esta investigación indican que las diferencias en el patrón de actividad cerebral ante los estímulos relacionados con el alimento están moduladas tanto por estados de hambre y saciedad como por la percepción subjetiva de valencia negativa de los estímulos altos en calorías en la AN.

Partiendo de esta premisa, Cowdrey, Park, Harmer y McCabe (2011) llevaron a cabo un estudio con pacientes de AN recuperadas para evaluar su respuesta neural ante tres tipos de estímulos visuales y gustativos: neutral, chocolate y fresa. Estos últimos condicionados de manera aversiva (los sujetos probaban una bebida de fresa con sabor desagradable mientras observaban imágenes de fresas podridas). No se observaron diferencias significativas en las evaluaciones subjetivas de agrado, deseo e intensidad de los estímulos entre el grupo recuperado de AN ($N=16$) y el grupo control ($N=15$). Sin embargo, el grupo recuperado de AN mostró una mayor respuesta neural a los estímulos positivos en el estriado ventral, en la corteza occipital y en la CPFm que el grupo control. El grupo de AN también presentó un aumento en la actividad de la ínsula, el putamen, la CCA y el caudado durante la observación de las imágenes aversivamente condicionadas.

Por otro lado, Brooks y colaboradores (2011) compararon las respuestas cerebrales de un grupo de AN (ANR $N=11$, ANP $N=7$) con un grupo de BN ($N=8$) ante la instrucción de "pensar en comer" los alimentos de las imágenes que les fueron expuestas. Estos investigadores observaron una mayor activación en la CPFdl derecha, el cerebelo y el precúneo derecho en el grupo de AN. El

subgrupo de ANR presentó una mayor activación del cerebelo, la corteza visual izquierda, la CPFdl derecha y el lóbulo parietal, mientras que el subgrupo de ANP mostró una mayor activación del cerebelo bilateral y el área motora suplementaria derecha. Asimismo, al comparar al subgrupo de ANR con el de BN se observó un aumento en la actividad de la corteza cingulada posterior.

En resumen, los estudios de actividad cerebral en pacientes con AN ante estímulos alimentarios llevados a cabo con RMf han mostrado una mayor activación en regiones tanto corticales tales como la CPFm (Cowdrey y cols., 2011; Gizewski y cols., 2010; Uher y cols., 2003, 2004), la CPFdl (Brooks y cols., 2011), la CCA (Cowdrey y cols. 2011; Ellison y cols., 1998; Gizewski y cols., 2010; Uher y cols., 2003, 2004) y las áreas de asociación visual (Blechert y cols., 2011; Cowdrey y cols., 2011) como en regiones subcorticales, incluyendo la ínsula (Ellison y cols., 1998; Cowdrey y cols., 2011; Gizewski y cols., 2010) y la amígdala (Ellison y cols., 1998; Joos y cols., 2011). Asimismo se ha observado una disminución en la actividad en las cortezas occipitales (Santel y cols., 2006), las cortezas parietales inferiores (Uher y cols., 2003, 2004; Santel y cols., 2006), el cerebelo (Santel y cols., 2006; Uher y cols., 2004) y en el cíngulo medio (Joos y cols., 2011).

Según los autores, la activación de las cortezas prefrontales podría indicar procesos más activos en el control cognitivo “arriba-abajo” ante los estímulos alimentarios en la AN mientras que la activación de la ínsula y la amígdala estaría implicada en el procesamiento de la carga emocional negativa que estos estímulos adquieren en la AN. Efectivamente tanto la CPFm, la CPFdl como la

CCA han sido involucradas principalmente con la planificación y la evaluación de las consecuencias de la conducta (Carretié, Albert, López-Martín, y Tapia, 2009) así como en la toma de decisiones basada en el refuerzo y la autoregulación (Bush, Luu y Postner, 2000; Carter y cols., 1998; Devinsky, Morrel, y Vogt, 1995) existiendo datos que sugieren que también podrían participar de manera importante en el procesamiento de la estimulación negativa (Carretié, Albert, López-Martín y Tapia, 2009; Carretié, Hinojosa, Mercado y Tapia, 2005). Respecto a las estructuras subcorticales se ha demostrado consistentemente que la amígdala juega un papel crucial en el procesamiento de los estímulos aversivos (LeDoux, 2003) mientras que la ínsula se ha asociado principalmente con estímulos negativos relacionados con el asco (Adolphs, 2002; Philips y cols., 1997; Wright, He, Shapira, Goodman y Liu, 2004).

De acuerdo con la revisión de literatura realizada, hasta la fecha únicamente se han llevado a cabo dos experimentos para estudiar la respuesta ante los estímulos alimentarios en la AN mediante los PRAD. El primero de ellos, llevado a cabo por Blechert, Feige, Joos, Zeeck y Tuschen-Caffier (2011) se centró en analizar la negatividad posterior temprana (EPN por sus siglas en inglés, *early posterior negativity*), una deflexión negativa que aparece entre los 200-300 ms después de la presentación del estímulo en las zonas occipitales y parietales y que se ha asociado con la relevancia emocional de los estímulos y con la atención selectiva (Schupp, Flaisch, Stockburger, y Junghofer, 2006). Los autores expusieron a pacientes con TCA (21 con AN y 22 con BN) y a un grupo control ($N=32$) una secuencia rápida (RSVP por sus siglas en inglés, *rapid serial*

visual presentation) de imágenes de alimentos altos en calorías, bajos en calorías y estímulos emocionales negativos, neutros y positivos obtenidos del sistema internacional de imágenes emocionales (IAPS por sus siglas en inglés, *international affective picture system*). Los análisis mostraron una mayor amplitud de la EPN en los sujetos sanos ante los estímulos altos en calorías cuando fueron comparados con los alimentos bajos en calorías y con los estímulos neutros. Por su parte, el grupo de TCA mostró mayores amplitudes de EPN ante ambos tipos de estímulos de alimentos. En el subgrupo con AN la amplitud de la EPN fue más intensa ante los estímulos altos en calorías que ante aquellos bajos en calorías.

En el segundo experimento, Novosel y colaboradores (2014) llevaron a cabo un estudio piloto en un grupo de AN para analizar los componentes positivos tardíos de los PRAD (el P3 y el potencial positivo tardío, LPP por sus siglas en inglés, *late positive potential*). Estos componentes se han relacionado con el procesamiento atencional ante estímulos motivacionalmente relevantes (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer y Lang, 2000). Utilizando imágenes de alimentos altos en calorías (300 kc x 100 g en promedio), bajos en calorías (100 kc x 100 g en promedio) e imágenes emocionales con valencia positiva y negativa, observaron respuestas aumentadas del LPP en el grupo de AN ($N=11$) comparado con el grupo control ($N=11$) ante las imágenes de alimentos, registrándose un efecto mayor ante los estímulos bajos en calorías que ante los altos en calorías en el grupo de AN.

Ambos grupos de investigación proponen que las diferencias observadas tanto en los componentes tempranos como tardíos de los PRAD indicarían un procesamiento atencional aumentado ante los estímulos alimentarios en la AN y que mostrarían la relevancia motivacional de este tipo de estímulos en esta patología. En este contexto, existen datos que han comprobado que tanto los componentes tempranos de los PRAD (p. ej. EPN o P2) como los componentes tardíos (p. ej. P3 o LPP) son especialmente relevantes en la respuesta a estímulos afectivos (véase una revisión exhaustiva sobre PRAD en respuesta a estímulos emocionales en Olofsson, Nordin, Sequeira, y Polich, 2008) lo que apoyaría la hipótesis de las anomalías en el procesamiento emocional de los estímulos alimentarios en la AN.

3. CUESTIONES ABIERTAS Y OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS

Como puede observarse en la revisión de literatura, existe suficiente evidencia sobre la importancia de los procesos afectivos en la etiología y mantenimiento de la AN. No obstante, los datos sobre los mecanismos concretos a través de los cuales los procesos emocionales actúan en la AN no son aún concluyentes. Por ejemplo, mientras algunos resultados apoyan la idea de una alteración general en el procesamiento del contenido afectivo de los estímulos (p.ej. Hatch y cols., 2010a; Soussignan y cols., 2010; Wagner y cols., 2007), otros estudios defienden que las alteraciones se presentan de manera específica ante los estímulos relacionados con la sintomatología tales como los estímulos relacionados con alimentos (p. ej. Blechert y cols., 2011; Novosel y cols., 2014;

Uher y cols., 2003), existiendo escasos datos que hayan comparado las respuestas de los pacientes de AN ante ambos tipos de estimulación.

Nuestro primer objetivo consiste en explorar si la respuesta cerebral, subjetiva y conductual de las pacientes con AN es distinta dependiendo del contenido calórico de los alimentos. Como se indicó en el apartado 2.2.1.1. varias investigaciones han confirmado que en la AN los estímulos relacionados con el alimento adquieren características aversivas a nivel subjetivo (reflejadas en la evaluación del contenido emocional de los estímulos mediante la aplicación de cuestionarios), sin embargo los correlatos neurales asociados a estas respuestas aún siguen sin esclarecerse. Los resultados de los trabajos descritos en el apartado 2.2.1.2. no son homogéneos, lo cual puede ser consecuencia de diferencias metodológicas, tales como tipos de estímulos empleados, tipos de respuesta registradas (únicamente neural o también conductual y/o subjetiva), dimensiones afectivas contempladas y/o muestras heterogéneas de pacientes con AN.

En el presente trabajo se optó por controlar muchos de estos parámetros en aspectos que, a nuestro juicio, no estaban suficientemente cubiertos en los anteriores estudios. En primer lugar, la mayoría de los trabajos que han estudiado el procesamiento emocional en la AN han utilizado muestras en las que se incluían tanto a pacientes diagnosticadas con ANR como con ANP. Debido a que se han registrado diferencias en las respuestas neurales dependiendo del subtipo de anorexia (Uher y cols., 2004; Brooks y cols., 2011)

este trabajo se centrará únicamente en el análisis de pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos para la ANR.

En segundo lugar, los trabajos que han estudiado el procesamiento afectivo en la AN han evaluado las diferencias en el contenido de valencia (positiva o negativa) de los estímulos sin tener en cuenta la activación. Una de las primeras cuestiones abiertas que este trabajo pretende explorar es determinar si existen diferencias en el procesamiento de estímulos alimentarios en las pacientes con AN midiendo ambas dimensiones emocionales.

En tercer lugar, los correlatos temporales y espaciales de la actividad neural asociada con el procesamiento emocional serán medidos mediante los PRAD, pues como se ha mencionado, cuentan con la ventaja de una excelente resolución temporal y permiten localizar las fuentes neurales de la actividad mediante la aplicación de algoritmos matemáticos. Aunado a esto, durante el registro de los PRAD es posible la realización simultánea de tareas conductuales concurrentes que facilitan que los sujetos mantengan la atención a los estímulos y que permiten el registro de las latencias de respuesta ó tiempos de reacción (TR) y las tasas de error, que constituyen medidas directas de la actividad del sistema nervioso central, lo cual supone otra ventaja de esta técnica sobre otras metodologías. Como ya se comentado anteriormente, hasta la fecha únicamente se han publicado dos investigaciones que hacen uso de los PRAD para analizar la respuesta neural de los pacientes con AN ante los estímulos alimentarios altos y bajos en calorías (Blechert y cols., 2011; Novosel y cols., 2014). Sin embargo, el primer grupo de investigación se centró en analizar un único componente de

los PRAD (EPN) mientras que el segundo se enfocó en el análisis de las positividades tardías (P3 y LPP). Para complementar los resultados de estos grupos de investigación, el presente trabajo explorará la respuesta neural de pacientes con AN ante estímulos alimentarios tomando en cuenta tanto los componentes tempranos como los tardíos.

En cuarto lugar, los estudios conductuales también han aportado evidencia de que la aversión hacia los alimentos en la AN, principalmente en los pacientes con ANR, se da preferentemente ante aquellos altos en calorías sobre aquellos bajos en calorías (Jiang y cols., 2010) por lo cual consideramos relevante conocer los correlatos neurales de esta diferencia.

En nuestro primer experimento compararemos las evaluaciones subjetivas de valencia y activación de los sujetos ante estímulos visuales con imágenes de alimentos altos en calorías y alimentos bajos en calorías y mediremos la respuesta neural a nivel temporal (amplitudes) y a nivel espacial (activación de vóxeles). En este experimento intentaremos encontrar una correlación con las respuestas conductuales a través de la realización de una tarea conductual concurrente que permitirá medir la velocidad (TR) y el rendimiento (tasa de error) de los sujetos ante los estímulos presentados. De esta manera pretendemos evaluar las diferencias subjetivas (a través de la aplicación de un cuestionario del contenido de valencia y activación de los estímulos presentados), conductuales (tiempos de reacción y tasa de error) y neurales (a nivel temporal y espacial), en el procesamiento de estímulos alimentarios (imágenes de alimentos altos y bajos en calorías) en pacientes con

AN comparándolos con un grupo de sujetos sanos del mismo sexo, edad y nivel educativo.

Utilizado las mismas técnicas descritas en el párrafo anterior se llevará a cabo un segundo experimento para caracterizar las respuestas cerebrales, subjetivas y conductuales con la misma muestra de pacientes con AN y del grupo control del primer experimento ante estímulos con diferente carga emocional (positiva, negativa y neutra) con el fin de comparar las respuestas de los grupos ante ambos tipos de estimulación (alimentaria vs emocional) y determinar si las las respuestas a los estímulos relacionados con el alimento en el Experimento 1 presentan un patrón asimilable a las respuestas emitidas ante las diferentes valencias en el Experimento 2, con especial interés en el posible carácter emocionalmente negativo que las pacientes AN puedan presentar ante los alimentos altos en calorías (en comparación con la muestra control).

En este contexto, los **objetivos generales** de la presente investigación son los siguientes:

1) Caracterizar la respuesta cerebral (PRAD), subjetiva (valoraciones en valencia y activación) y conductual (efecto en los TR y en la tasa de error en una tarea concurrente) de pacientes con AN, en comparación con sujetos control, a imágenes de alimentos altos y bajos en calorías.

2) Caracterizar la respuesta cerebral (PRAD), subjetiva (valoraciones en valencia y activación) y conductual (efecto en los TR y en la tasa de error en una tarea concurrente) de pacientes con AN, en comparación con sujetos control, a imágenes de escenas emocionales negativas, neutras y positivas.

3) Comparar los datos derivados de los dos objetivos anteriores, para determinar si existe un paralelismo entre las respuestas a estímulos con carga emocional evidente y las respuestas a estímulos alimentarios con diferente carga calórica

Las **hipótesis** asociadas a cada uno de estos tres objetivos, y de acuerdo con lo expuesto en la Introducción teórica, serían las siguientes:

H1: Se observarán diferencias significativas en la respuesta cerebral (PRAD), subjetiva (valoraciones en valencia y activación) y conductual (TR y tasa de error en una tarea concurrente) entre el grupo con AN y el grupo control a imágenes de alimentos altos y bajos en calorías.

H2: No se observarán diferencias significativas entre la respuesta cerebral (PRAD), subjetiva (valoraciones en valencia y activación) y conductual (TR y tasa de error en una tarea concurrente) entre el grupo con AN y el grupo control a imágenes emocionales negativas, neutras y positivas.

H3: El grupo con AN valorará a las imágenes de los alimentos altos en calorías como más negativas (mayor valencia) y más activantes (mayor activación) que a los estímulos emocionales negativos. A nivel electrofisiológico, se observará una mayor correlación entre las respuestas a estímulos altos en calorías (Experimento 1) y estímulos emocionalmente negativos (Experimento 2) en el grupo con AN que en el grupo control.

En el siguiente capítulo se describirán los dos experimentos que nos permitirán abordar los objetivos planteados.

4. ESTUDIOS EMPIRICOS

4.1. Primer experimento: Respuesta electrofisiológica y conductual de pacientes con anorexia nerviosa a estímulos relacionados con el alimento

4.1.1. Introducción

Este experimento pretende determinar si la evaluación subjetiva del contenido emocional, las respuestas conductuales (TR y tasa error) y la respuesta neural a nivel de PRAD del grupo AN se diferencian de las del grupo control dependiendo del contenido calórico de los alimentos representados en las fotografías utilizadas como estímulos (Objetivo 1 de la tesis). En relación con este objetivo, la hipótesis planteada (H1) fue que se observarán diferencias significativas en la respuesta cerebral (PRAD), subjetiva (valoraciones en valencia y activación) y conductual (TR y tasa de error en una tarea concurrente) entre el grupo con AN y el grupo control a imágenes de alimentos altos y bajos en calorías

Como ya se ha mencionado, se ha observado que los pacientes con AN muestran actitudes negativas ante los estímulos altos en calorías (Beaver y cols., 2006; Drevnowski y cols., 1984, 1988; Franko y cols., 1994; Herpertz y cols., 2008; Lutter y Nestler, 2009; Santel y cols., 2006; Sunday y Halmi, 1990; Uher y cols., 2003, 2004; Vaz y cols., 1998), mostrando preferencia por los alimentos más bajos en calorías (Drevnowski y cols., 1988; Jiang y cols., 2010). No obstante, al intentar caracterizar los correlatos neurales de estas actitudes, la mayoría de los estudios de neuroimagen se han centrado en comparar la respuesta de

pacientes con AN ante los estímulos altos en calorías frente a estímulos no alimentarios (p. ej. objetos ó imágenes de estímulos emocionales). Como ya se ha mencionado en la Introducción, únicamente se han publicado dos estudios que han comparado la respuesta cerebral medida a través de los PRAD ante estímulos altos en calorías y bajos en calorías en pacientes con TCA (ver Apartado 2.2.1.2). Para complementar los resultados de estos grupos de investigación, el presente trabajo explorará la respuesta neural de pacientes con AN ante imágenes de alimentos altos en calorías frente a imágenes de alimentos bajos en calorías mediante el análisis temporal y espacial de los PRAD tomando en cuenta tanto los potenciales tempranos como los tardíos. Asimismo, se llevará a cabo un análisis de los PRAD a nivel de vóxel con el fin de localizar tridimensionalmente las regiones cerebrales sensibles a los efectos experimentales que se observen en superficie. Estos datos se complementarán con las respuestas conductuales de los sujetos (TR y tasa de error) ante una tarea experimental concurrente así como con la valoración subjetiva del contenido emocional en términos de valencia y activación de las imágenes utilizadas en el experimento.

Por otro lado, debido a que se han registrado diferencias en las respuestas neurales dependiendo del subtipo de anorexia (Brooks y cols., 2011; Uher y cols., 2004) este trabajo se centrará únicamente en el análisis de pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos para ANR. En este sentido, se espera que las respuestas a nivel de PRAD del grupo con AN se vean reflejadas ante las imágenes de la categoría alto en calorías, pero no ante las

imágenes de la categoría bajo en calorías, pues se ha observado que la población anoréxica del tipo restrictivo (como es el caso de la muestra utilizada en el presente trabajo) presenta una mayor aversión a los alimentos altamente calóricos que a los alimentos bajos en calorías (Jiang y cols., 2010).

Aunque heterogéneos, los resultados de los estudios llevados a cabo con técnicas de neuroimagen hemodinámicas indican que entre las principales regiones que intervienen en el procesamiento de las imágenes de estímulos altamente calóricos en la AN se encuentran tanto aquellas más relacionadas con los aspectos cognitivos (p. ej. CPFdl, CPFm, CCA) como aquellas vinculadas con el procesamiento de los aspectos afectivos (p. ej., ínsula, amígdala) (ver Apartado 2.2.1.2.). Se espera que el análisis de localización de fuentes muestre la activación de alguna de estas regiones. Asimismo, esperamos encontrar diferencias significativas en las evaluaciones subjetivas del contenido de valencia y activación así como en la respuesta conductual (TR, tasa de error) entre el grupo de AN y el grupo control dependiendo del contenido calórico de las imágenes presentadas.

4.1.2. Método

4.1.2.1. Participantes

Un total de 25 pacientes con un diagnóstico de ANR de la unidad de trastornos alimentarios del Hospital del Niño Jesús de Madrid participaron en el experimento. Sin embargo la muestra final del grupo con AN utilizada para los análisis experimentales estuvo conformada por los datos de 20 pacientes por razones que se explican más adelante en el procedimiento (ver Apartado

4.1.2.4.). Todos los participantes que se incluyeron en la muestra final fueron del sexo femenino. La edad de las pacientes con AN estaba comprendida entre los 13 y los 19 años (media: 16.40 ± 1.4) y el nivel de escolaridad entre primer año de Bachillerato y primer semestre de Universidad. El IMC promedio del grupo con anorexia fue de 16.9 ± 2.32 . A pesar de que todas las pacientes habían ganado peso como parte del programa de tratamiento, aún seguían cumpliendo con todos los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para ANR. Dos de las pacientes con AN estaban recibiendo medicación (Escitalopram, dosis: 10 mg). La participación los pacientes que participaron en el experimento fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital del Niño Jesús y tuvo el consentimiento tanto del jefe de la unidad de trastornos alimentarios como de los padres de las pacientes menores de edad.

Los participantes del grupo control se reclutaron mediante anuncios puestos tanto en colegios públicos de Madrid como en la Universidad Autónoma de Madrid. Los criterios de inclusión para formar parte del grupo experimental fueron: presentar un IMC dentro del parámetro que la OMS establece como normal (entre 18.5 y 25; media de la muestra= 22.19 ± 1.9), sexo femenino, edad comprendida entre 14 y 19 años (media: 16.2 ± 2.16). Los criterios de exclusión comprendieron: presencia de TCA, trastornos neurológicos, uso habitual de drogas (incluido el alcohol) y cualquier tipo de medicación. Estos datos se obtuvieron a través una breve evaluación médica y psicológica que incluía la

aplicación del cuestionario SCOFF⁴ (Morgan, Reid, y Lacey, 1999) (ver Anexo 1). En total se reclutaron 23 jóvenes, de los cuales 20 constituyeron la muestra final del grupo control por razones que se explicarán en el procedimiento. El grupo control y el grupo de pacientes con ANR no diferían en edad ($t(38)=-.31$, $p=.76$) ni nivel de escolaridad ($t(38)=-.17$, $p=.86$). Todos los participantes acudieron de forma voluntaria y recibieron una compensación económica de 30 euros por su participación en el experimento. Se obtuvo el consentimiento firmado de los padres para la participación de los sujetos menores de edad.

4.1.2.2. Estímulos

Se utilizaron 10 fotografías de alimentos con alto contenido calórico (en promedio 500 kcal x 100 g) y 10 fotografías de alimentos con bajo contenido calórico (en promedio 50 kcal x 100 g). Se hará referencia a las imágenes de los alimentos altos en calorías como estímulos de la categoría alto en calorías y a las imágenes de los alimentos bajos en calorías como estímulos de la categoría bajo en calorías (ver Figura 4.1). Cada una de estas imágenes se presentó 4 veces de forma aleatoria, de tal manera que el número total de ensayos fue de 80 (40 de la categoría alto en calorías y 40 de la categoría bajo en calorías). En el centro de cada imagen aparecía una cruz verde o una cruz roja con el fin de

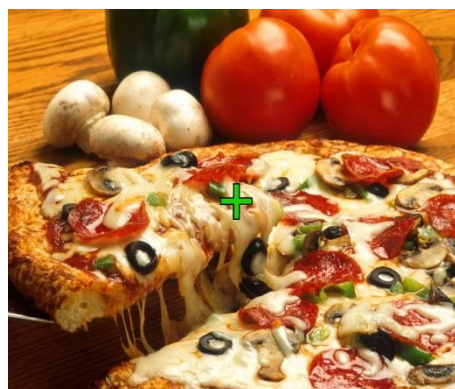
⁴ El cuestionario SCOFF, elaborado por Morgan y colaboradores (1999) es un instrumento desarrollado de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV y consta de cinco preguntas. Se considera un instrumento conciso, válido y fiable para detectar la presencia de TCA. Por cada respuesta positiva se da un punto, una puntuación >2 indica un caso probable de algún TCA. Sus autores indican una sensibilidad del 92 al 96% y una especificidad del 87.5%, con una posibilidad de falsos positivos del 12.5% (García-Campayo y cols., 2005).

llevar a cabo la tarea conductual concurrente. El tamaño y luminosidad de todas las fotografías no difería y el orden de la presentación de las categorías se equilibró mediante un diseño de cuadrado latino. El ancho y alto de las imágenes varió entre 12 y 19 centímetros, de tal manera que las medidas de las diagonales oscilaron entre 16.97 y 26.87 centímetros. Los ángulos visuales resultantes fueron entre los 22.88° y los 32.22 ° con respecto a la diagonal de la imagen.

Las fotografías se presentaron a través de un proyector RGB sobre una pantalla de retroproyección en la sala de registro del laboratorio de Psicofisiología de la Universidad Autónoma de Madrid, una habitación aislada eléctrica y acústicamente. Cada imagen aparecía en la pantalla durante 200 milisegundos y el tiempo de intervalo entre estímulos fue de 1000 milisegundos. En cada intervalo se añadió el sonido de una campana, señal que permitía a los sujetos parpadear. La presentación final de la secuencia de imágenes se elaboró con el programa Inquisit Milisecond Software (Milisecond Software, 2006).



BC



AC

Figura 4.1. Ejemplo de las imágenes de alimentos de la categoría bajo en calorías (BC) y de la categoría alto en calorías (AC).

4.1.2.3. Procedimiento

Después de situar a los sujetos en un sillón cómodo colocado a un metro de distancia de la pantalla donde se presentaron los estímulos, se procedió a colocar el gorro de registro. Se utilizaron gorros elásticos con 30 electrodos distribuidos de acuerdo a una versión extendida del Sistema Internacional 10-20 (American EEG Society, 1991) (ver Figura 4.2). Este sistema estandarizado de colocación de los electrodos permite situarlos de manera homogénea a partir de un sistema de porcentajes que se basa en las medidas de dos ejes principales, uno de orientación antero-posterior desde el nasión al inión y otro de orientación transversal, desde un conducto auditivo al otro atravesando el vértex (CZ). La localización de los electrodos se denomina de acuerdo a las iniciales del nombre del lóbulo o área del cerebro sobre el que se sitúan (“O” occipital, “P” parietal, “T” temporal). Si el electrodo se encuentra en una posición intermedia, se utilizan las iniciales de los dos lóbulos sobre los que se encuentra. Los subíndices z indican que el electrodo se encuentra en la línea media, mientras que los subíndices numéricos hacen referencia a la localización hemisférica: impares, izquierda y pares, derecha (cuanto más alejado se encuentre el electrodo de la línea media, mayor será el valor numérico del subíndice). Además de estos 30 electrodos, también se colocó un electrodo de referencia en la punta de la nariz y un electrodo derivado a tierra en la frente del sujeto. Adicionalmente se colocaron tanto electrodos supra e infraorbitales para registrar el movimiento vertical de los ojos (EOGv), así como en la parte externa de las comisuras de los ojos para registrar los movimientos horizontales (EOGh).

Después colocar el gorro se leyeron a los participantes las instrucciones para la tarea conductual concurrente. Esta consistía en pulsar el botón A o B de una botonera, dependiendo del color de la cruz en la imagen. Se pidió a los participantes que fijaran la mirada en el centro de la pantalla (sobre la cruz), que evitaran parpadear durante la presentación del ensayo con el objetivo de controlar la interferencia ocular y que pulsaran el botón correspondiente con el dedo pulgar de cada mano una sola vez (aunque se hubiesen equivocado). Para complementar los resultados de EEG con datos conductuales, se registraron los aciertos/errores y el tiempo de reacción de cada sujeto ante cada estímulo presentado. Antes de comenzar con los registros, llevamos a cabo dos ensayos de prueba para asegurarnos de que el sujeto había comprendido las instrucciones dadas y que dominaba la tarea a realizar.

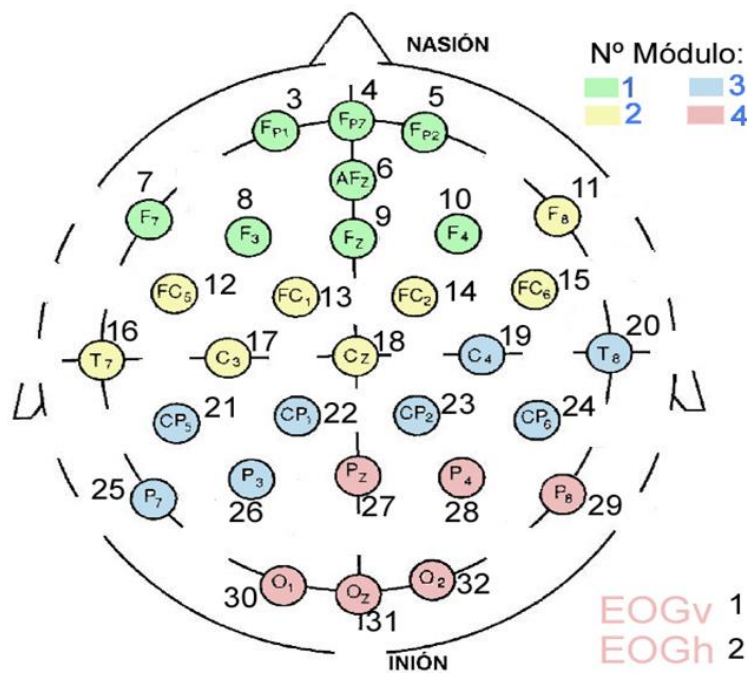


Figura 4.2. Representación de la distribución de los electrodos en los gorros utilizados en el presente trabajo para el registro de los PRAD (basada en el Sistema Internacional 10-20).

Al finalizar el registro se retiró el gorro y se pidió a cada participante que evaluara las imágenes que se le habían presentado con el fin de contar con un baremo emocional de cada imagen proporcionado por la propia muestra experimental. Esta última fase se llevó a cabo en una sala del laboratorio en la que los sujetos se encontraban solos frente a un ordenador y recibían las instrucciones para completar un cuestionario con las escalas de valencia, cuyas puntuaciones oscilaban desde -2 (“muy desagradable”) a +2 (“muy agradable”), y activación con unas puntuaciones entre -2 (“muy relajante”) a +2 (“muy activante”) (ver Anexo 2).

4.1.2.4. Registro electrofisiológico y preprocesamiento de la señal EEG

Como ya se indicó en el apartado anterior, el registro electroencefalográfico (EEG) se llevó a cabo utilizando un gorro de registro con 30 electrodos de estaño (Electro-Cap International). El electrodo de referencia se colocó en la punta de la nariz. Los datos obtenidos pasaron por un proceso de amplificación, filtrado y digitalización. Se utilizó un filtro de paso de banda de 0.3 a 40 Hz. La digitalización de los datos se llevó a cabo mediante un convertidor analógico-digital (CAD) utilizando una tasa de muestreo de 200 Hz. El registro continuo se dividió en épocas de 1000 milisegundos para cada ensayo, comenzando 200 milisegundos antes de la presentación del estímulo. Mediante una inspección visual se detectaron y eliminaron del análisis final de datos los registros que coincidieron con parpadeos o movimientos oculares bruscos. Para el resto de épocas, se utilizó el procedimiento descrito por Gratton, Coles, y Donchin (1983) para eliminar artefactos oculares en todos los casos en los que se observó

actividad EOG. También se eliminaron aquellos ensayos en los que el sujeto tuvo una respuesta errónea en la tarea conductual concurrente. Los datos de tres sujetos del grupo experimental y tres de los sujetos del grupo control fueron eliminados de los análisis de datos debido a que el número de parpadeos o errores afectó a más del 30% de los ensayos. Un sujeto del grupo experimental fue eliminado debido a la pérdida de sus datos y otro más fue eliminado de la muestra final de este grupo para conservar la homogeneidad de género de la muestra (femenino). Por tanto, 20 pacientes y 20 sujetos control se incluyeron finalmente en el estudio. Posteriormente, se promediaron las respuestas electrofisiológicas de todos los sujetos ante cada condición experimental en cada uno de los electrodos, obteniendo así los grandes promedios. Este paso se realiza para permitir que la señal de los PRAD que aparece después de la presentación de un estímulo puntual y que suele estar oculta entre la actividad cerebral espontánea, emerja. Este es el objetivo de repetir los estímulos un número elevado de veces (Carretié, 2001; Martín-Loeches, 2001). Los grandes promedios se categorizaron de acuerdo con cada tipo de estímulo (alto en calorías y bajo en calorías) y se representaron en gráficos, colocando en el eje de las ordenadas la amplitud (expresada en μV), que se refiere a la intensidad con que se produce la respuesta electrofisiológica en relación con el estímulo objeto de estudio y en el eje de las abscisas la latencia, que se refiere al tiempo que transcurre desde la aparición del componente (expresado en ms).

4.1.2.5. Análisis de datos

Todos los análisis estadísticos de este experimento se realizaron con el programa SPSS (Versión 15.0; SPSS Inc, Chicago, USA). En todos los análisis de varianza (ANOVAs) se aplicó la corrección de ϵ de Greenhouse-Geisser para ajustar los grados de libertad del estadístico F . Asimismo, las comparaciones post-hoc para determinar el significado de los contrastes por pares se llevaron a cabo utilizando el procedimiento de Bonferroni ($\alpha < 0,05$). Se muestran además los tamaños del efecto (eta cuadrado parcial, η^2_p) de los efectos significativos de los ANOVAs.

4.1.2.5.1. Análisis conductual

Se analizó el rendimiento en la tarea principal (categorización del color de la cruz). Para ello, los TRs de los ensayos con respuestas correctas y las tasas de error se sometieron a un ANOVA de medidas repetidas con grupo (dos niveles: AN y control) como factor inter-sujetos y contenido emocional (dos niveles: negativo, neutro y positivo) como factor intra-sujetos. En el análisis de los TRs se omitieron de los análisis los valores atípicos (respuestas dadas antes de los 150 ms o después de los 1500 ms).

4.1.2.5.2. Análisis de los PRAD a nivel de cuero cabelludo

Los componentes de los PRAD se detectaron mediante un Análisis de los Componentes Principales temporal (ACPt). El ACPt ha resultado ser una estrategia especialmente recomendada para el análisis de los PRAD, ya que el uso exclusivo de la inspección visual de los grandes promedios y el cálculo

directo de los voltajes puede llevar a varios tipos de interpretaciones erróneas (p.ej., Chapman y McCrary, 1995; Coles, Gratton, Kramer, y Miller, 1986; Dien, Beal, y Berg, 2005; Dien y Frishkoff, 2005; Donchin y Heffley, 1978). La principal ventaja del ACPT respecto a los métodos tradicionales, basados en la inspección visual de los grandes promedios y en la selección de ventanas temporales de interés, es que permite observar cada componente de los PRAD de manera independiente, es decir, libre de las influencias de los componentes adyacentes o subyacentes. La inspección visual de los grandes promedios puede llevar a error, ya que, en ocasiones, algunos componentes de los PRAD aparecen distorsionados o incluso pueden no mostrarse en la representación gráfica. El ACPT se basa en el hecho de que los puntos digitalizados que forman un componente correlacionan o covarían, es decir, aumentan o disminuyen prácticamente al mismo tiempo, mientras que el ruido, al ser aleatorio, no lo hace. Por lo tanto, cuando realizamos un ACPT obtenemos una serie de factores compuestos por puntos temporales altamente covariantes, los cuales se corresponden con los componentes de los PRAD. En este estudio, la decisión del número de factores temporales que se debe extraer se realizó teniendo en cuenta el gráfico de sedimentación (Cliff, 1987). Los factores extraídos se cuantificaron mediante una matriz de covarianza y se sometieron a una rotación Promax (Dien, 2010; Dien, Khoe, y Mangun, 2007). El ACPT confirmó la presencia de EPN y LPP.

El solapamiento de la señal también puede ocurrir en el ámbito espacial. En un punto temporal determinado, varios procesos neurales (y por lo tanto,

varias señales eléctricas) pueden ocurrir simultáneamente. Mientras que el ACP temporal separa los componentes de los PRAD a lo largo del tiempo, el ACP espacial (ACPe) separa los componentes de los PRAD a lo largo del espacio. Cada factor espacial refleja idealmente uno de los procesos neurales que subyacen a cada factor temporal. Además, el ACPe proporciona una división fiable del cuero cabelludo en distintas regiones de registro, una estrategia aconsejable antes de realizar los contrastes estadísticos, ya que los componentes de los PRAD se comportan frecuentemente de manera diferente en algunas áreas del cuero cabelludo que en otras (p. ej., presentan una polaridad opuesta o reaccionan de forma diferente a las manipulaciones experimentales). Básicamente, cada región o factor espacial está formado por puntos del cuero cabelludo en donde los registros tienden a covariar. Como resultado, la configuración de las regiones formadas por el ACPe se realiza en función del registro real y apenas se parece a la configuración de las regiones formadas geoméricamente mediante los procedimientos tradicionales. Además, cada factor espacial puede ser cuantificado mediante la puntuación factorial, un único parámetro que refleja la amplitud de todo el factor espacial. También en este caso se utilizó el gráfico de sedimentación para determinar el número de factores espaciales que se debían seleccionar. Los factores extraídos se sometieron a una rotación Promax.

Finalmente, los ANOVAs de medidas repetidas sobre las puntuaciones factoriales temporoespaciales de la EPN y del LPP se llevaron a cabo con respecto al factor inter-sujetos grupo (dos niveles: AN y control) y al factor intra-

sujetos contenido calórico de los estímulos (dos niveles: bajo en calorías y alto en calorías). Los contrastes especialmente relevantes para nuestros objetivos eran aquellos que involucraban a la interacción entre los factores grupo y contenido calórico de los estímulos.

4.1.2.5.3. Análisis de los PRAD a nivel de vóxel

Con el objetivo de localizar tridimensionalmente las regiones cerebrales que eran sensibles a los efectos experimentales observados en superficie, se aplicó la tomografía electromagnética cerebral de baja resolución (sLORETA: Pascual-Marqui, 2002). sLORETA es una solución tridimensional lineal discreta para solventar el problema inverso: localizar el origen neural de la actividad registrada en el cuero cabelludo (Pascual-Marqui, 2002). Aunque, en general, las soluciones proporcionadas por los algoritmos de localización de fuentes basados en el EEG deben ser interpretadas con cautela debido a su posible margen de error, las soluciones obtenidas por LORETA coinciden con las obtenidas mediante procedimientos hemodinámicos cuando se emplean simultáneamente ambas técnicas durante un mismo paradigma experimental (Mulert y cols., 2004; Pizzagalli y cols., 2003; Vitacco, Brandeis, Pascual-Marqui, y Martin, 2002). Además, el empleo en este estudio de las puntuaciones factoriales derivadas del ACPT en lugar de las amplitudes obtenidas por el método tradicional (las puntuaciones factoriales nos permiten obtener soluciones más precisas en cuanto al origen neural de la respuesta electrofisiológica que los voltajes directos: Carretié y cols., 2004; Dien, Spencer y Donchin, 2003), contribuye a reducir el margen de error en la localización de las fuentes de

actividad. En su versión actual, sLORETA computa la densidad de corriente en un total de 6,239 vóxeles (cada vóxel tiene una resolución espacial de 5 mm) correspondientes fundamentalmente a la sustancia gris cortical aunque también a algunas regiones parahipocampales como el uncus o el giro parahipocampal.

En concreto, se calcularon las densidades de corriente de los componentes relevantes (tal y como se definieron previamente mediante a través del ACpt) para cada participante y cada condición experimental. Posteriormente, en cada uno de los componentes de interés, se compararon las imágenes de sLORETA de todo el cerebro de los grupos AN y control utilizando para ello las pruebas no paramétricas (Statistical nonParametric Mapping, SnPM), tal y como se implementan en el programa sLORETA.

Como explican en detalle Nichols y Holmes (2003), la metodología no paramétrica (SnPM) corrige las comparaciones múltiples y no requiere el cumplimiento del supuesto de normalidad. Los vóxeles que mostraron diferencias significativas entre ambos grupos se localizaron en regiones anatómicas y áreas de Brodmann (ABs) así como en sus coordenadas MNI específicas. Además, las densidades de corriente de los componentes de interés se calcularon también para cada participante y condición en determinadas regiones de interés (RDIs). Estas RDIs estaban formadas por los vóxeles que mostraron mayor activación en las pruebas no paramétricas de todo el cerebro utilizadas en el paso previo. Estos análisis se llevaron a cabo para confirmar los resultados mediante un análisis factorial completo. Por ello, el último paso consistió en realizar ANOVAs de medidas repetidas sobre las densidades de corriente dentro de estas RDIs

utilizando grupo (dos niveles: AN y control) y contenido calórico de los estímulos (dos niveles: bajo en calorías y alto en calorías) como factores.

4.1.3. Resultados

4.1.3.1. Evaluación del contenido emocional de los estímulos alimentarios

En la Tabla 4.1 se muestran las medias y las desviaciones típicas obtenidas por los sujetos del grupo control ($N=20$) y del grupo experimental ($N=20$) mediante el cuestionario bidimensional aplicado para evaluar el grado de valencia y activación de los estímulos bajos en calorías y altos en calorías. Posteriormente se llevaron a cabo ANOVAs de medidas repetidas sobre las puntuaciones de valencia y activación usando como factor intersujetos la variable grupo (2 niveles: AN y control) y como factor intrasujetos la variable contenido calórico (dos niveles: bajo en calorías y alto en calorías). Para determinar la significación de las diferencias de las medias se realizaron comparaciones post-hoc usando el procedimiento Bonferroni ($\alpha=0.05$).

		Control	AN
Valencia	Bajo en calorías	3.51 (\pm .47)	3.58 (\pm .80)
	Alto en calorías	3.70 (\pm .78)	1.65 (\pm .68)
Activación	Bajo en calorías	3.00 (\pm .52)	3.01 (\pm .79)
	Alto en calorías	3.59 (\pm .75)	4.56 (\pm .45)

Tabla 4.1. Medias y desviaciones típicas (entre paréntesis) de las puntuaciones en las escalas de activación y valencia del grupo con AN ($N=20$) y del grupo control ($N=20$), ante los estímulos tipo alto en calorías y bajo en calorías (Escala de valencia: 1=muy negativa, 2=negativa; 3=ni negativa ni positiva; 4=positiva; 5=muy positiva; Escala de activación: 1=muy relajante, 2=relajante, 3= ni relajante ni activante, 4=activante, 5=muy activante).

- Análisis de valencia

Los ANOVAs de medidas repetidas mostraron un efecto principal de grupo [$F(1,38)= 28.49, p=.000, \eta^2_p=0.43$], observándose que el grupo control valoró de forma más positiva a los estímulos relacionados con el alimento (media del grupo control: 3.61 ± 0.13 -error típico-) que el grupo con AN (media: 2.62 ± 0.13).

La interacción entre los factores grupo y contenido calórico también fue significativa [$F(1,38)= 76,85, p= <.001, \eta^2_p = 0.67$]. Las pruebas post hoc de Bonferroni mostraron que en el grupo control no existían diferencias entre la valoración de la valencia de los estímulos tipo alto en calorías y los estímulos tipo bajo en calorías ($p=.278$). Sin embargo, en el grupo de AN sí se observaron diferencias significativas en la valoración de valencia dependiendo de la variable contenido calórico de los estímulos ($p=.000$). En concreto se observó que las pacientes con AN valoraban de manera más negativa a los estímulos del tipo alto en calorías que a los del tipo bajo en calorías. Por otro lado, interpretando la interacción de distinta manera, las comparaciones post hoc de Bonferroni mostraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo AN en la evaluación subjetiva de valencia en los estímulos altos en calorías ($p=.000$) pero no en los bajos en calorías ($p=.74$) (ver Figura 4.3).

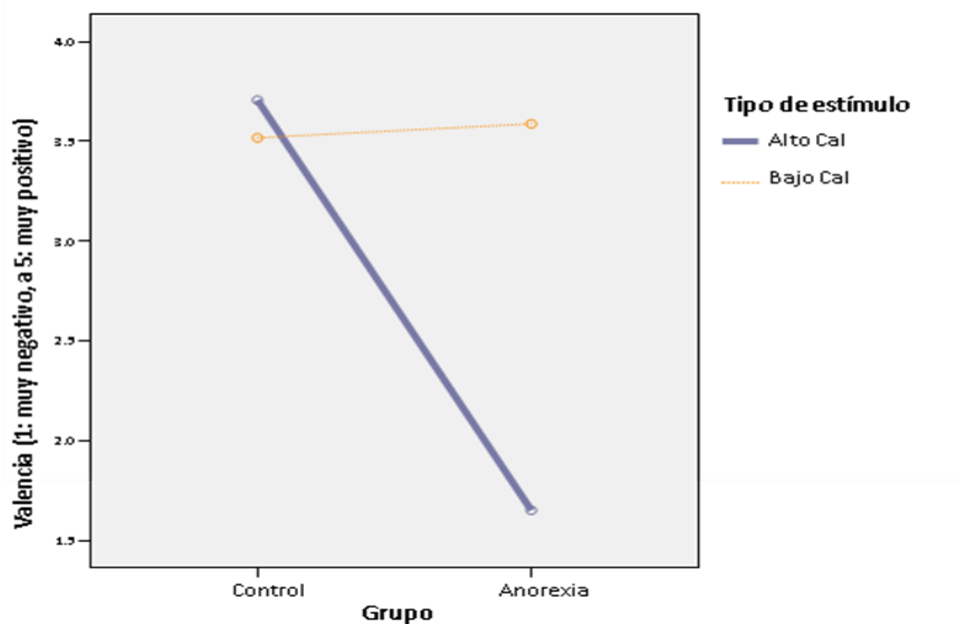


Figura 4.3. Medias de la evaluación subjetiva de valencia a los estímulos tipo alto en calorías y estímulos tipo bajo en calorías del grupo control (N=20) y del grupo AN (N=20). (Valencia: 1=muy negativa, 2=negativa; 3=ni negativa ni positiva; 4=positiva; 5=muy positiva).

- Análisis de activación

Los ANOVAs de medidas repetidas mostraron un efecto principal significativo de grupo [$F(1,38)=7.73$, $p=.008$, $\eta^2_p=0.17$]. El grupo AN valoró los estímulos de ambos tipos de contenido calórico como más activantes que el grupo control (ver Tabla 4.1). El efecto de interacción entre grupo y contenido calórico también fue significativo [$F(1,38)= 20.53$, $p= .000$, $\eta^2_p = 0.35$]. Los análisis post hoc de Bonferroni mostraron que ambos grupos realizaron una valoración subjetiva similar de activación ante los estímulos bajos en calorías ($p=.96$). Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas en la valoración de activación a los estímulos tipo alto en calorías entre ambos grupos: el grupo con AN percibió a los estímulos altos en calorías como más activantes que el grupo control ($p=.000$) (ver Figura 4.4).

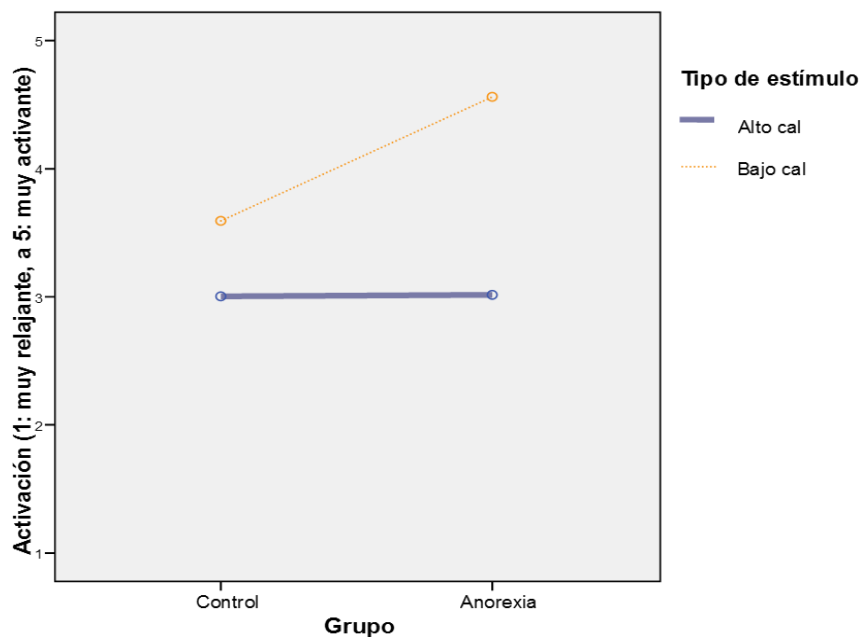


Figura 4.4. Medias de la valoración subjetiva de activación a los estímulos tipo alto en calorías y estímulos bajo en calorías del grupo control ($N=20$) y del grupo AN ($N=20$). (Escala de activación: 1=muy relajante, 2=relajante, 3=ni relajante ni activante, 4=activante, 5=muy activante).

Para descartar que las diferencias observadas entre los grupos se debieran al tiempo que los sujetos habían pasado sin ingerir alimentos, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal con las valoraciones de valencia y activación dadas por los participantes como variables independientes y como variable dependiente los minutos en ayunas (minutos transcurridos desde la última ingesta de alimentos hasta el inicio del experimento). No se encontró una relación entre las variables valencia y activación y minutos en ayunas [$F(2,79)=1.55$, $p=.22$]. El mismo análisis de regresión lineal se realizó de manera independiente al grupo control y al grupo AN, sin que se observara una relación entre las variables valoración de valencia y activación y minutos en ayunas en ningún grupo ([$F(2,39)=0.71$, $p=.5$) y $F(2,39)=1.99$, $p=.15$, respectivamente]).

4.1.3.2. Análisis de los datos conductuales

La Tabla 4.2 muestra las medias de los TR y la tasa de error en la tarea concurrente ante los estímulos bajos en calorías y altos en calorías obtenidos por el grupo AN y el grupo control. Se realizaron ANOVAs de medidas repetidas utilizando la variable contenido calórico como factor intrasujetos (2 niveles: alto en calorías vs bajo en calorías) y con la variable grupo (2 niveles: control vs AN) como factor intersujetos sobre los TRs y la tasa de error. No se observó un efecto principal de grupo [$F(1,38)=1.73$, $p=.2$] ni una interacción grupo x contenido calórico [$F(1,38)=1.52$, $p=0.22$] sobre los TRs. Tampoco se observó un efecto principal de grupo [$F(1,38)=0.1$, $p=.76$] ni una interacción grupo x contenido calórico [$F(1,38)=0.56$, $p=.46$] sobre la tasa de error.

		Control	AN
TR (ms)	Bajo en calorías	500.96 (± 161.30)	587.81 (± 230.57)
	Alto en calorías	505.20 (± 165.58)	574.05 (± 189.47)
Tasa de error (%)	Bajo en calorías	4.28 (± 4.36)	4.34 (± 6.36)
	Alto en calorías	4.65 (± 5.22)	5.72 (± 7.83)

Tabla 4.2. Medias y desviaciones típicas de los TRs (ms) y de la tasa de error (%) en la tarea concurrente ante los estímulos tipo bajo en calorías y tipo alto en calorías obtenidos por el grupo de AN ($N=20$) y el grupo control ($N=20$).

4.1.3.3. Datos de los PRAD en superficie

La Figura 4.5 muestra una selección de grandes promedios una vez que la línea base (registro pre-estímulo, desde -200 a 0 ms) se ha extraído en cada PRAD. La inspección visual de estos grandes promedios sugería la presencia de diferencias entre los grupos con respecto a la amplitud del LPP (efecto principal

de grupo) y una posible interacción entre los factores grupo y contenido calórico en regiones posteriores del cuero cabelludo. También se observó la presencia de la EPN en regiones parietooccipitales, aunque la inspección visual de las ondas no sugería diferencias de grupo en este componente.

Se llevó a cabo un ACPT para detectar y cuantificar de forma fiable tanto la EPN como el LPP elicitados por la presentación de los estímulos relacionados con la comida. La aplicación del ACPT extrajo 8 factores temporales (Figura 4.6). La latencia y topografía del factor 1 (pico máximo a los 470 ms) indicaba que este factor correspondía al LPP de los grandes promedios, mientras que el factor 3 (pico máximo a los 235 ms) correspondía a la EPN.

Como se muestra en la Figura 4.7, la posterior aplicación del ACPE a las puntuaciones factoriales temporales dividió al LPP en cinco regiones distintas del cuero cabelludo y a la EPN en tres. Una vez detectado y cuantificado el LPP y la EPN a través del ACP temporoespacial, se llevaron a cabo los ANOVAs de medidas repetidas sobre las puntuaciones factoriales para los factores grupo y contenido calórico. Los resultados estadísticos relativos al LPP y a la EPN se presentan en la Tabla 4.3. Los ANOVAs confirmaron lo observado en los grandes promedios. En concreto, la interacción entre grupo y contenido calórico fue significativa en la región posterior de LPP (factor espacial 1; véase Figura 4.7), región en donde este componente mostraba su máxima amplitud.

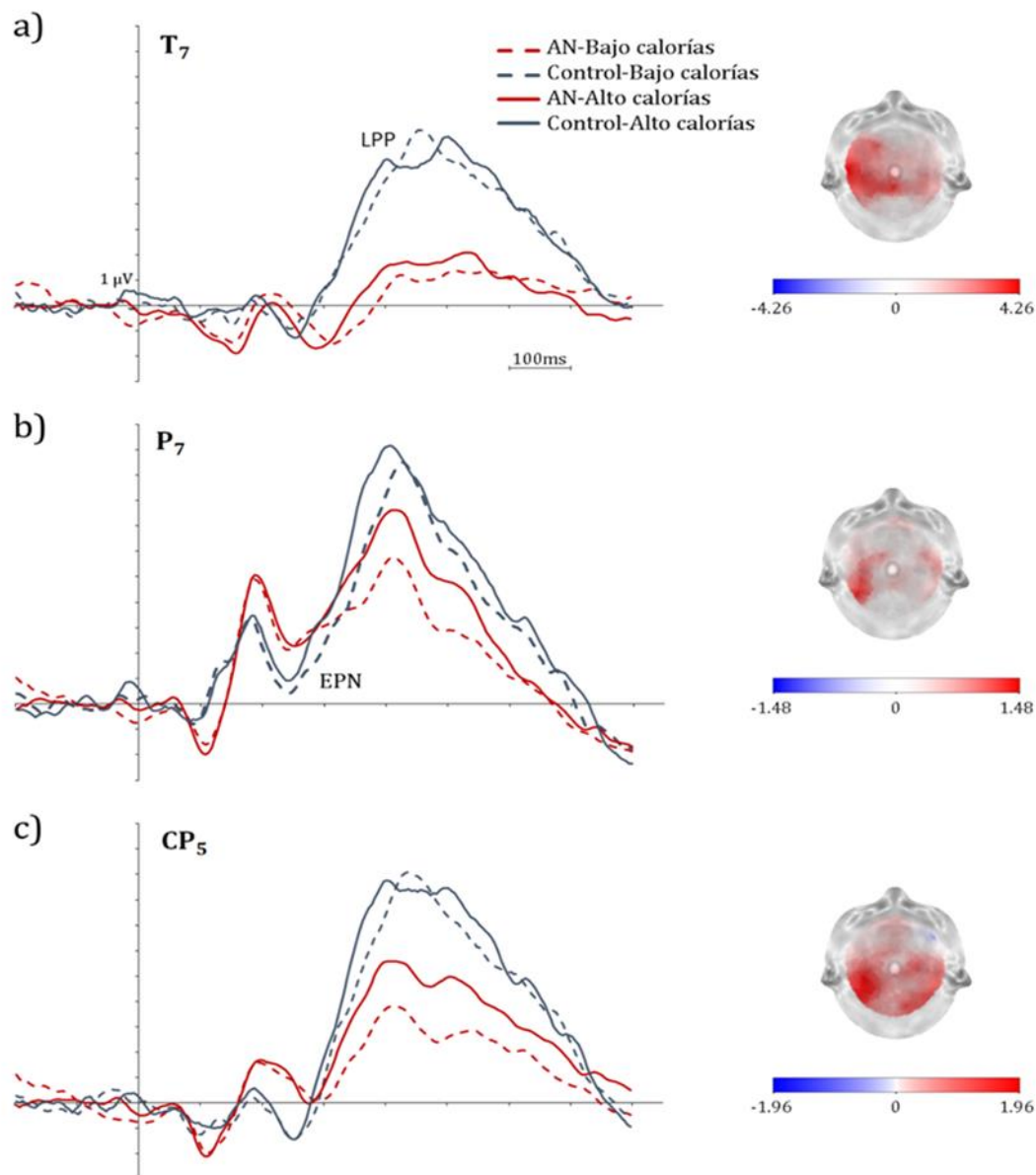


Figura 4.5. Selección de grandes promedios en los que se puede apreciar los principales efectos observados. Se presenta además mapas topográficos de las diferencias de voltaje. a) Efecto principal de grupo (mayores amplitudes de LPP en el grupo control que en el grupo AN). El mapa muestra la diferencia de voltaje entre la amplitud de LPP del grupo control y la amplitud de LPP en el grupo AN, independientemente del contenido calórico de las imágenes (ventana temporal 350-600 ms). b) Efecto principal de contenido calórico (mayores amplitudes de LPP de las imágenes altas en calorías en comparación con las bajas en calorías, independientemente del grupo experimental). El mapa muestra la diferencia de voltaje de LPP entre estas dos condiciones (ventana temporal 350-600 ms). c) Interacción entre grupo y contenido calórico (diferencias de amplitud de LPP entre imágenes altas y bajas en calorías sólo en el grupo AN; no observadas en el grupo control).

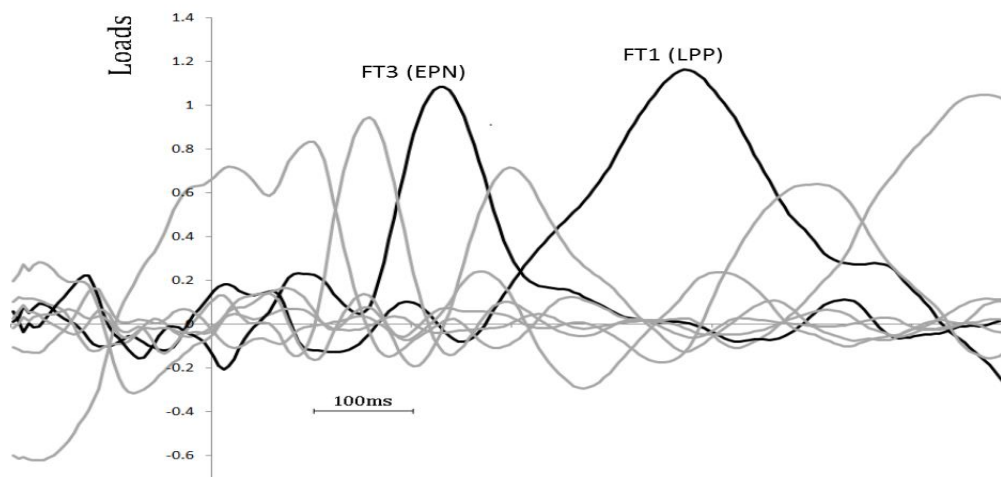


Figura 4.6. Análisis de Componentes Principales temporal (ACPt): se extrajeron 8 factores temporales. El factor 1 correspondía por su latencia y topografía al componente denominado como LPP en los grandes promedios y el factor 3 a la EPN (Loads, Cargas; FT, Factor Temporal; LPP, potencial positivo tardío; EPN, negatividad posterior temprana).

		ANOVA (gl=1,38)		
FT	FE	Grupo	Calorías	Interacción
1 (LPP)	1	F=1.01, p=0.32	F=0.7, p=0.41	F=4.4, p=0.04, $\eta^2_p=0.1$
	2	F=6.19, p=0.02, $\eta^2_p=0.14$	F=0.95, p=0.34	F=0.59, p=0.45
	3	F=6.92, p=0.01, $\eta^2_p=0.15$	F=6.17, p=0.02, $\eta^2_p=0.14$	F=0.01, p=0.93
	4	F=0, p=0.99	F=1.78, p=0.19	F=0.1, p=0.75
	5	F=1.82, p=0.18	F=0.16, p=0.69	F=0.01, p=0.92
3 (EPN)	1	F=0, p=0.98	F=0.22, p=0.64	F=0, p=0.99
	2	F=0.02, p=0.9	F=0.38, p=0.54	F=0.5, p=0.48
	3	F=0, p=0.98	F=0.22, p=0.64	F=0, p=0.99

Tabla 4.3. Resultados de los análisis estadísticos realizados sobre LPP y EPN. Dichos análisis se realizan sobre las puntuaciones factoriales derivadas del Análisis de Componentes Principal temporoespacial (FT, factor temporal; FE, factor espacial; gl, grados de libertad; LPP, potencial positivo tardío; EPN, negatividad posterior temprana).

Las comparaciones post hoc mostraron mayores amplitudes de LPP en el grupo AN ante los estímulos altos en calorías que ante los estímulos bajo en calorías ($p=.04$), en el grupo control no se observaron diferencias significativas

en la amplitud de este componente entre los dos tipos de estímulos calóricos ($p=.38$). Además, el efecto grupo fue significativo en regiones frontocentrales y centrales izquierdas (factores espaciales 2 y 3; Figura 4.7), observándose mayores amplitudes de LPP en el grupo control que en el grupo AN (independientemente del contenido calórico de las imágenes presentadas). Por último, el efecto principal contenido calórico (independientemente del grupo experimental) fue también significativo en áreas centrales (factor espacial 3; Figura 4.7) de LPP, observándose mayores amplitudes para las imágenes altas en calorías en comparación con las bajas en calorías. Con respecto a la EPN, no se observaron efectos significativos (ni principales ni de interacción) en ninguna de las regiones del cuero cabelludo.

4.1.3.4 Datos de los PRAD a nivel de vóxel

El último paso consistió en localizar tridimensionalmente las regiones corticales que eran responsables de los efectos experimentales observados a nivel de superficie (esto es, en el cuero cabelludo). Para ello, se calculó la densidad de corriente de LPP (único componente que era sensible a la interacción grupo x contenido calórico a nivel de superficie) para cada participante ($N=40$) y para cada condición.

Posteriormente, se examinó si la diferencia entre la activación cortical producida por los estímulos altos y bajos en calorías era mayor en el grupo AN que en el grupo control. Este contraste, que refleja lo observado a nivel del cuero cabelludo, se llevó a cabo en todo el cerebro utilizando la prueba no paramétrica que proporciona sLORETA. La Figura 4.8 muestra el resultado de este contraste

que se localizó en la ínsula (AB 13; coordenadas MNI en donde se obtuvo el vóxel con mayor activación: $x=-30, y=-35, z=20$). En concreto, se observó una mayor diferencia de activación entre imágenes altas en calorías vs. imágenes bajas en calorías en el grupo AN que en el grupo control ($t=3.5, p=.04$). Ninguna región mostró el patrón opuesto (es decir, una menor activación en el grupo AN en comparación con el grupo control).

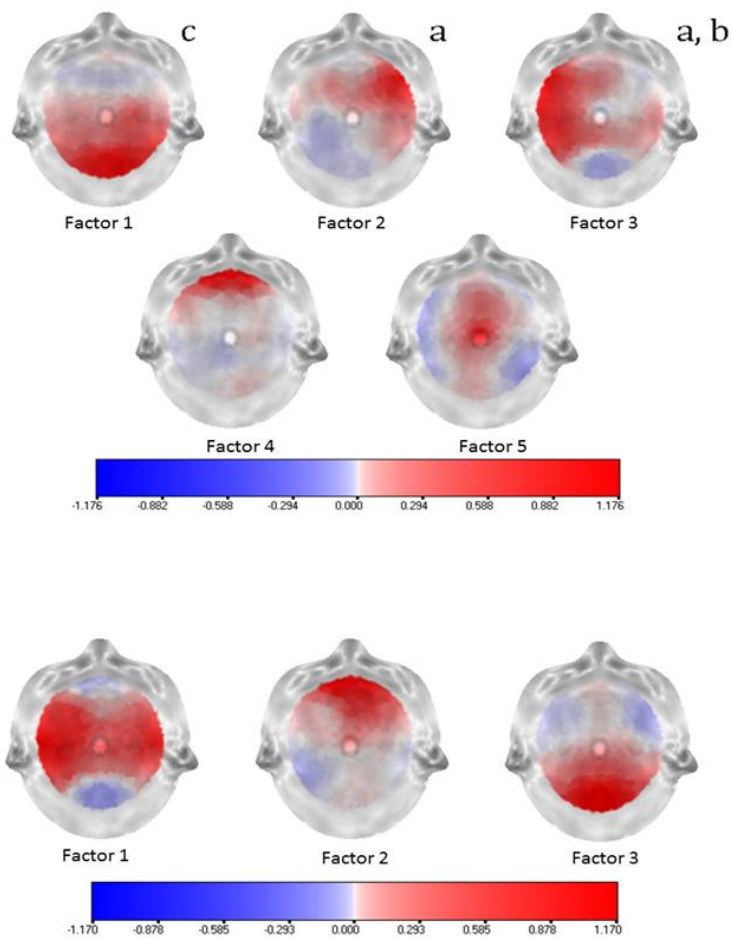


Figura 4.7. Factores espaciales extraídos para LPP (arriba) y EPN (abajo) a través del análisis de componentes principales espacial (ACPe). Las letras indican qué efecto (a: grupo, b: contenido calórico; c: interacción) se observa en cada factor espacial (i.e., en cada región del cuero cabelludo).

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis factorial en la RDI (radio=10 mm; coordenada: $x=-30$, $y=-35$, $z=20$) en la que se observaron las mayores diferencias entre grupos según la prueba no paramétrica realizada en el anterior paso con el fin de confirmar los resultados mediante un contraste paramétrico completo. En concreto, se realizó un ANOVA de medidas repetidas sobre las densidades de corriente de LPP dentro de esta RDI con respecto a los factores grupo y contenido calórico. El efecto principal de grupo no fue significativo ($F(1,38)=1.37$, $p=.25$), sin embargo, la interacción entre grupo y contenido calórico fue significativa ($F(1,38)=10.04$, $p=.003$, $\eta^2p=0.21$). Los análisis post hoc revelaron una mayor activación de la ínsula ante las imágenes con alto contenido calórico en comparación con las de bajo contenido calórico sólo en el grupo de pacientes con AN ($p=.18$).

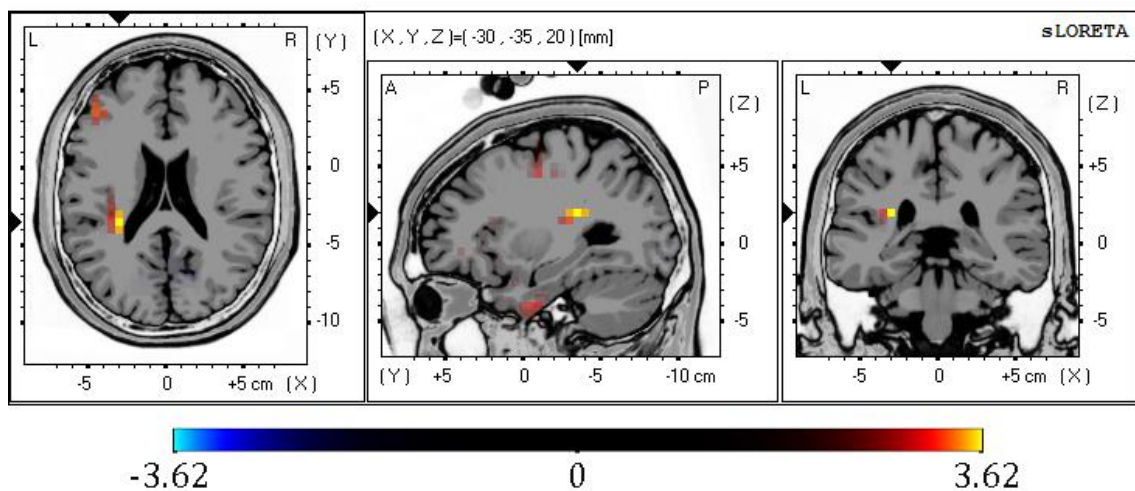


Figura 4.8. sLORETA: Comparación entre los grupos AN y control para la diferencia de activación generada por los estímulos altos y bajos en calorías. Esta comparación se llevó a cabo mediante la prueba t incorporada en sLORETA. El grupo AN mostró una diferencia entre las imágenes altas en calorías y las bajas en calorías estadísticamente mayor que la observada en el grupo control en la ínsula.

4.1.3.5. Relación entre la activación de la ínsula, la conducta y las valoraciones emocionales

Para determinar qué dimensión emocional (valencia y/o activación) explicaba los efectos experimentales sensibles al contenido calórico observados en la ínsula, se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple (método de pasos sucesivos). No se encontró una asociación entre la valencia ni la activación con la actividad de la ínsula. De igual manera se llevó a cabo una regresión múltiple (método de pasos sucesivos) para evaluar si la activación de la ínsula estaba relacionada a la conducta. No se observó una asociación entre la activación de la ínsula, los TRs y la tasa de error.

Por otro lado, debido a que se han observado diferencias en la actividad cerebral dependiendo del estado de saciedad de los sujetos (p.ej., Frank y cols., 2010; Santel y cols., 2006) se realizó un análisis de regresión lineal entre el promedio de los minutos en ayunas de los sujetos (tiempo transcurrido desde la última ingesta de alimentos hasta el inicio del experimento) y la activación de la ínsula. La variable dependiente fue la activación de la ínsula ante los estímulos relacionados al alimento y la variable independiente los minutos en ayunas. No se observó una relación entre ambas variables [$F(1,79) = 0.23, p = .63$].

4.2. Segundo experimento: Respuesta electrofisiológica y conductual de pacientes con anorexia nerviosa y controles a estímulos emocionales

4.2.1. Introducción

Este segundo experimento tenía como objetivo caracterizar la respuesta cerebral (PRAD), subjetiva (valoraciones en valencia y activación) y conductual

(TRs y tasa de error) de pacientes con AN en comparación con sujetos control a imágenes de escenas emocionales negativas, neutras y positivas (Objetivo 2 de esta tesis). En relación con este objetivo, la hipótesis planteada (H2) fue que no se observarán diferencias significativas entre la respuesta cerebral (PRAD), subjetiva (valoraciones en valencia y activación) y conductual (TR y tasa de error en una tarea concurrente) entre el grupo con AN y el grupo control a imágenes emocionales negativas, neutras y positivas. El fin último de esta caracterización era poder establecer un paralelismo entre las respuestas a estímulos con carga emocional evidente y las respuestas a estímulos alimentarios con diferente carga calórica (Objetivo 3). La hipótesis relacionada con este objetivo (H3) fue que el grupo con AN valorará a las imágenes de los alimentos altos en calorías como más negativas (mayor valencia) y más activantes (mayor activación) que a los estímulos emocionales negativos. A nivel electrofisiológico, se observará una mayor correlación entre las respuestas a estímulos altos en calorías (Exp. 1) y estímulos emocionalmente negativos (Exp. 2) en el grupo con AN que en el grupo control. Para ello la muestra experimental, el diseño (a excepción de los estímulos), los componentes de los PRAD explorados (EPN y LPP) y los análisis estadísticos utilizados fueron idénticos a los del Experimento 1.

Adicionalmente, este experimento puede tener interés para complementar los escasos datos existentes sobre la respuesta electrofisiológica ante estímulos emocionales en pacientes con AN. Cabe indicar a este respecto que los datos son discrepantes: mientras que en dos estudios se han encontrado diferencias entre controles y pacientes con AN en diversos componentes entre los 100 y los

500 ms (Hatch y cols., 2010a, Pollatos y cols., 2008), en otras dos investigaciones no se observaron diferencias en la respuesta neural entre los dos grupos dependiendo del contenido emocional (Blechert y cols., 2011; Novosel y cols., 2014). Uno de los componentes que ha mostrado diferencias entre estos grupos ha sido el LPP, que tradicionalmente se ha vinculado al procesamiento emocional (véase revisión de Olofsson y cols., 2008), y que será junto con el EPN objeto de análisis en este segundo experimento.

4.2.2. Método

4.2.2.1. Participantes

Las muestras de los grupos AN y control fueron las mismas que las utilizadas en el primer experimento (véase Apartado 4.1.2.1).

4.2.2.2. Estímulos

Los estímulos utilizados en este experimento fueron 30 fotografías en color obtenidas de la base de imágenes emocionales IAPS (Lang, Bradley, y Cuthbert, 2005) de las cuales 10 tenían carga emocional negativa, 10 carga emocional positiva y 10 neutra. Éstas fueron seleccionadas en función de sus puntuaciones en valencia y activación, teniendo en cuenta nuestra experiencia previa con muestras españolas. Cada una de estas fotografías se presentó cuatro veces de forma aleatoria, de tal manera que el número total de ensayos fue de 120 (40 positivos, 40 negativos y 40 neutros). En el centro de cada imagen se incorporó, de manera equilibrada, una cruz verde ó una cruz roja (ver Figura 4.9) para llevar a cabo una tarea conductual concurrente (descrita en Procedimiento).

El tamaño y luminosidad de todas las fotografías fue similar y el orden de la presentación de las categorías emocionales se reequilibró mediante un diseño en cuadrado latino. El ancho y alto de las imágenes varió entre 12 y 19 centímetros, de tal manera que las medidas de las diagonales oscilaron entre 16.97 y 26.87 centímetros. El participante se colocaba a 100 cm de la pantalla. Las fotografías se presentaron a través de un proyector RGB sobre una pantalla de retroproyección en la sala de registro del laboratorio de Psicofisiología de la Universidad Autónoma de Madrid, una habitación aislada eléctrica y acústicamente. Cada imagen aparecía en la pantalla durante 200 milisegundos y el tiempo de intervalo entre estímulos fue de 1000 milisegundos. En cada intervalo se añadió el sonido de una campana, señal que permitía a los sujetos parpadear. La presentación de la secuencia de imágenes se elaboró con el programa Inquisit Milisecond Software (Milisecond Software, 2006) que permitió sincronizar la estimulación con el registro electrofisiológico, de manera que posteriormente pudo identificarse la actividad que produjo cada tipo de estímulo.



Figura 4.9. Ejemplo de los estímulos visuales con carga emocional (valencia) negativa (a), neutra (b) y positiva (c).

4.2.2.3. Procedimiento

La colocación de gorros para el registro de los PRAD, la realización de la tarea experimental concurrente y la aplicación de la escala bidimensional de valencia y activación para las imágenes emocionales negativas, neutras y positivas se llevaron a cabo de la manera descrita en el Apartado 4.1.3.3. Este cuestionario se realizó, en primer lugar, para confirmar que la valencia afectiva de los estímulos era la que se asumía a priori (negativa, positiva y neutra) y en segundo lugar, para comprobar si existen diferencias en la percepción emocional entre el grupo de pacientes con AN y el grupo control.

4.2.2.4. Registro electrofisiológico y preprocesamiento de la señal EEG

De igual manera, tanto el registro electroencefalográfico como la obtención de los PRAD se llevaron a cabo de la misma manera que en el Experimento 1 (ver Apartado 4.1.3.4.). Los grandes promedios se categorizaron de acuerdo con cada tipo de estímulo (negativo, neutro y positivo), y se representaron en gráficos, colocando en el eje de las ordenadas la amplitud (expresada en μv), que se refiere a la intensidad con que se produce la respuesta del cerebro en relación con el estímulo objeto de estudio y en el eje de las abcisas la latencia, que se refiere al tiempo que transcurre desde la aparición del componente (expresado en ms).

4.2.2.5. Análisis de datos

4.2.2.5.1. Análisis conductual

Se analizó el rendimiento en la tarea principal (categorización del color de la cruz). Para ello, los TRs de los ensayos con respuestas correctas y las tasas de error se sometieron a un ANOVA de medidas repetidas con grupo (dos niveles:

AN y control) como factor inter-sujetos y contenido emocional (tres niveles: negativo, neutro y positivo) como factor intra-sujetos. En el análisis de los TRs se omitieron de los análisis los valores atípicos (respuestas dadas antes de los 150 ms o después de los 1500 ms).

4.2.2.5.2. Análisis de los PRAD a nivel de cuero cabelludo

De manera similar a lo realizado en el Experimento 1 se llevó a cabo un ACPT para detectar de manera fiable los componentes EPN y LPP de los PRAD. La decisión del número de factores temporales que se debe extraer se realizó también teniendo en cuenta el gráfico de sedimentación (Cliff, 1987). Los factores extraídos se cuantificaron mediante una matriz de covarianza y se sometieron a una rotación Promax (Dien, 2010; Dien, Khoe y Mangun, 2007). También en este caso se confirmó la presencia de ambos componentes: EPN y LPP.

Una vez identificados y cuantificados los componentes en el tiempo, se empleó el ACPe para determinar cómo se distribuía en el espacio cada componente. Como se ha explicado anteriormente, el ACPe es un procedimiento guiado por los datos (no por el experimentador) que permite dividir cada componente en distintas regiones del cuero cabelludo según su comportamiento. También en este caso se utilizó el gráfico de sedimentación para determinar el número de factores espaciales que se debían seleccionar. Los factores extraídos se sometieron a una rotación Promax. Finalmente, los ANOVAs de medidas repetidas sobre las puntuaciones factoriales espaciales de EPN y LPP se realizaron con respecto al factor inter-sujetos grupo (dos niveles:

AN y control) y al factor intra-sujetos contenido emocional (tres niveles: negativo, neutro y positivo). Los contrastes especialmente relevantes para nuestros objetivos eran aquellos involucraban a la interacción entre los factores grupo y contenido emocional.

4.2.2.5.3. Análisis de los PRAD a nivel de vóxel

Se empleó sLORETA para localizar el origen neural de los efectos observados en el cuero cabelludo utilizando las herramientas descritas en el anterior experimento.

4.2.3. Resultados

4.2.3.1. Evaluación del contenido emocional de los estímulos

En la Tabla 4.4 se muestran las medias y las desviaciones típicas obtenidos por los sujetos del grupo control ($N=20$) y del grupo experimental ($N=20$) mediante el cuestionario bidimensional aplicado para evaluar el grado de valencia y activación de los estímulos emocionales.

		Control	AN
Valencia	Negativos	1.65 (\pm .42)	1.48 (\pm .45)
	Positivos*	4.06 (\pm .34)	4.36 (\pm .31)
	Neutros*	2.87 (\pm .17)	3.02 (\pm .25)
Activación	Negativos	4.12 (\pm .45)	4.40 (\pm .50)
	Positivos	3.69 (\pm .74)	3.90 (\pm .72)
	Neutros	3.08 (\pm .55)	3.13 (\pm .33)

Tabla 4.4. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas en las dimensiones de valencia y activación ante los estímulos emocionales (negativos, positivos y neutros) del grupo control y del grupo de AN (Escala de valencia, de 1=muy negativa, 2=negativa, 3=ni negativa ni positiva, 4=positiva, 5=muy positiva; Escala de activación:1=muy relajante, 2= relajante, 3= ni relajante ni activante, 4=activante 5=muy activante). *La diferencia de las medias es significativa al nivel 0.05.

Se llevaron a cabo ANOVAs de medidas repetidas sobre las puntuaciones de valencia y activación usando como factor intersujetos la variable grupo (2 niveles: AN y control) y como factor intrasujetos la variable emoción (tres niveles: negativo, neutro y positivo). Para determinar la significación de las diferencias de las medias se realizaron comparaciones post-hoc usando el procedimiento Bonferroni ($\alpha=0.05$).

- Análisis de valencia

Los ANOVAs de medidas repetidas sobre las valoraciones dadas por los participantes mostraron un efecto principal de valencia [$F(2,76)=531.55$, $p<.001$, $\eta^2p=0.93$]. Las comparaciones post-hoc mostraron que los sujetos otorgaron a los estímulos positivos una mayor puntuación en valencia que a los neutros y negativos ($ps<.001$). Además, los estímulos neutros mostraron puntuaciones en valencia mayores que los negativos ($p<.001$) (negativos < neutros < positivos). También se observó que la interacción grupo x valencia era significativa ($F(2,76)=4.5$, $p=.24$, $\eta^2p=0.11$). (ver Figura 4.10).

Las comparaciones post hoc mostraron que los grupos diferían en sus valoraciones de los estímulos neutros y positivos ($ps<.05$), mientras que no se observaron diferencias en las valoraciones de los estímulos negativos ($p=.22$). En concreto, el grupo AN valoró más positivamente que los controles tanto las imágenes positivas como las neutras. El efecto de grupo no fue significativo ($F(1,38)=3.15$, $p=.08$).

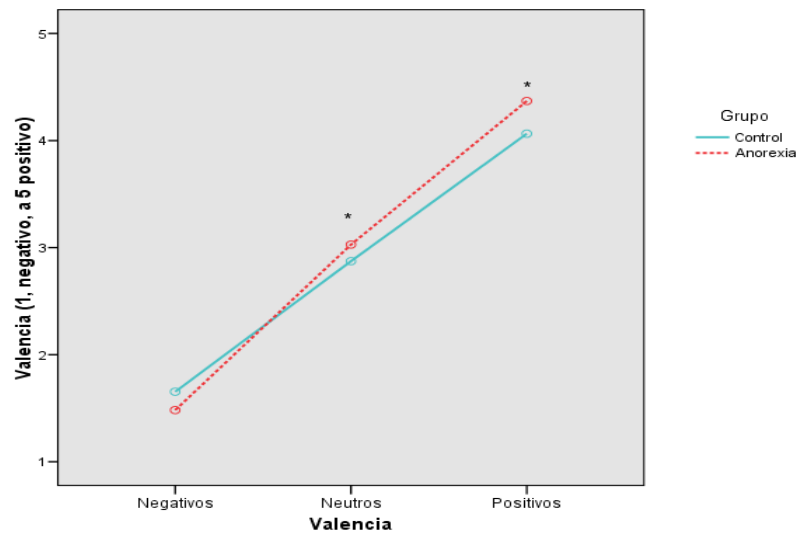


Figura 4.10. Comparación de las medias de las puntuaciones de valencia entre el grupo control y el grupo AN en las tres categorías emocionales (grupo control $N=20$, grupo AN, $N=20$). (Escala de valencia, de 1=muy negativa, 2=negativa, 3=ni negativa ni positiva, 4=positiva, 5=muy positiva; Escala de activación: 1=muy relajante, 2= relajante, 3= ni relajante ni activante, 4=activante 5=muy activante). *La diferencia de las medias es significativa al nivel 0.05.*La diferencia de las medias es significativa al nivel 0.05.

- Análisis de activación

Los ANOVAs de medidas repetidas sobre las valoraciones dadas por los participantes mostraron un efecto principal de activación [$F(2,76)= 55.98$, $p<.001$, $\eta^2_p=0.6$]. Las comparaciones post-hoc mostraron que los estímulos negativos y positivos diferían en activación de los neutros ($ps<.001$). Asimismo, se observó que la activación de los estímulos negativos era mayor que la de los positivos ($ps<.01$). El efecto principal de grupo y el efecto de interacción no fueron significativos ($F(1,38)= 1.96$, $p=.17$ y $F(2,76)= 0.55$, $p=.56$, respectivamente).

4.2.3.2. Análisis conductual

Los ANOVAS de medidas repetidas realizados sobre los TRs obtenidos en la tarea concurrente sobre las tres categorías emocionales (negativa, positiva y

neutra) no mostraron un efecto principal de grupo [$F(1,38)=1.16$, $p=.29$] ni una interacción entre grupo y contenido emocional [$F(2,76)=1.21$, $p=.3$]. Con respecto a los ANOVAs de medidas repetidas realizados sobre la tasa de error dependiendo de la carga emocional de los estímulos, no se observó un efecto principal de grupo [$F(1,38)=1.6$, $p=.21$], ni una interacción entre las variables grupo y contenido emocional [$F(2,76)=1.88$, $p=.79$].

		Control	AN
TRs (ms)	Negativos	454.29	492.55
	Positivos	406.25	479.48
	Neutros	438.49	491.53
Tasa de error (%)	Negativos	4,40	3,16
	Positivos	5,00	2,91
	Neutros	5,11	2,64

Tabla 4.5. Promedios de los tiempos de reacción, TR (grd. en ms) y tasa de error (%) en la tarea concurrente ante los estímulos con diferente carga emocional, obtenidos por el grupo de AN ($N=20$) y el grupo control ($N=20$).

4.2.3.3. Datos de los PRAD en superficie

La Figura 4.11 muestra una selección de los grandes promedios una vez extraída la línea base (registro preestímulo). Se observa tanto la presencia de del componente LPP como del componente EPN. No obstante, la inspección visual de los grandes promedios no sugiere la presencia de una interacción entre los factores grupo y emoción. Sí parecen observarse diferencias de amplitud en LPP entre los dos grupos (mayor amplitud el grupo control en comparación con el grupo AN) así como la presencia de diferencias en función del contenido emocional del estímulo (independientemente del grupo experimental). Al igual que en el primer experimento, se llevó a cabo un ACPT para detectar y cuantificar

de forma fiable los componentes relevantes para el estudio (EPN y LPP). La aplicación del ACPT extrajo 8 factores temporales (Ver Figura 4.12).

La latencia y topografía del factor 1 (pico máximo a los 430 ms) indicaba que este factor 1 correspondía al LPP de los grandes promedios, mientras que el factor 6 (pico máximo a los 235 ms) correspondía a la EPN. La posterior aplicación del ACPE a las puntuaciones factoriales temporales dividió el componente LPP en cinco regiones distintas del cuero cabelludo y al componente EPN en tres (Figura 4.13). Una vez detectado y cuantificado el componente LPP y la EPN a través del ACP temporoespacial, se llevaron a cabo los ANOVAs de medidas repetidas sobre las puntuaciones factoriales para los factores grupo y emoción. Los resultados estadísticos relativos al LPP así como de la EPN se presentan en la Tabla 4.6.

		ANOVA		
FT	FE	Grupo (gl=1,38)	Emoción (gl=2,76)	Interacción (gl=2,76)
1 (LPP)	1	F=1.86, p=0.18	F=1.4, p=0.25	F=0.89, p=0.41
	2	F=4.49, p=0.04, $\eta^2_p = 0.11$	F=1.77, p=0.18	F=1.35, p=0.26
	3	F=8.56, p=0.01, $\eta^2_p = 0.18$	F=0.18, p=0.74	F=0.43, p=0.57
	4	F=0.22, p=0.64	F=4.52, p=0.02, $\eta^2_p = 0.11$	F=0.32, p=0.71
	5	F=12.54, p=0.00, $\eta^2_p = 0.25$	F=1.56, p=0.22	F=1.1, p=0.34
6 (EPN)	1	F=1.44, p=0.24	F=0.65, p=0.51	F=2, p=0.15
	2	F=3.7, p=0.06	F=0.39, p=0.68	F=0.8, p=0.45
	3	F=0.44, p=0.51	F=1.1, p=0.34	F=0.04, p=0.96

Tabla 4.6 Resultados de los análisis estadísticos realizados sobre LPP y EPN. Dichos análisis se realizan sobre las puntuaciones factoriales derivadas del Análisis de Componentes Principal temporoespacial (FT, factor temporal; FE, factor espacial; gl, grados de libertad; LPP, potencial positivo tardío; EPN, negatividad posterior temprana).

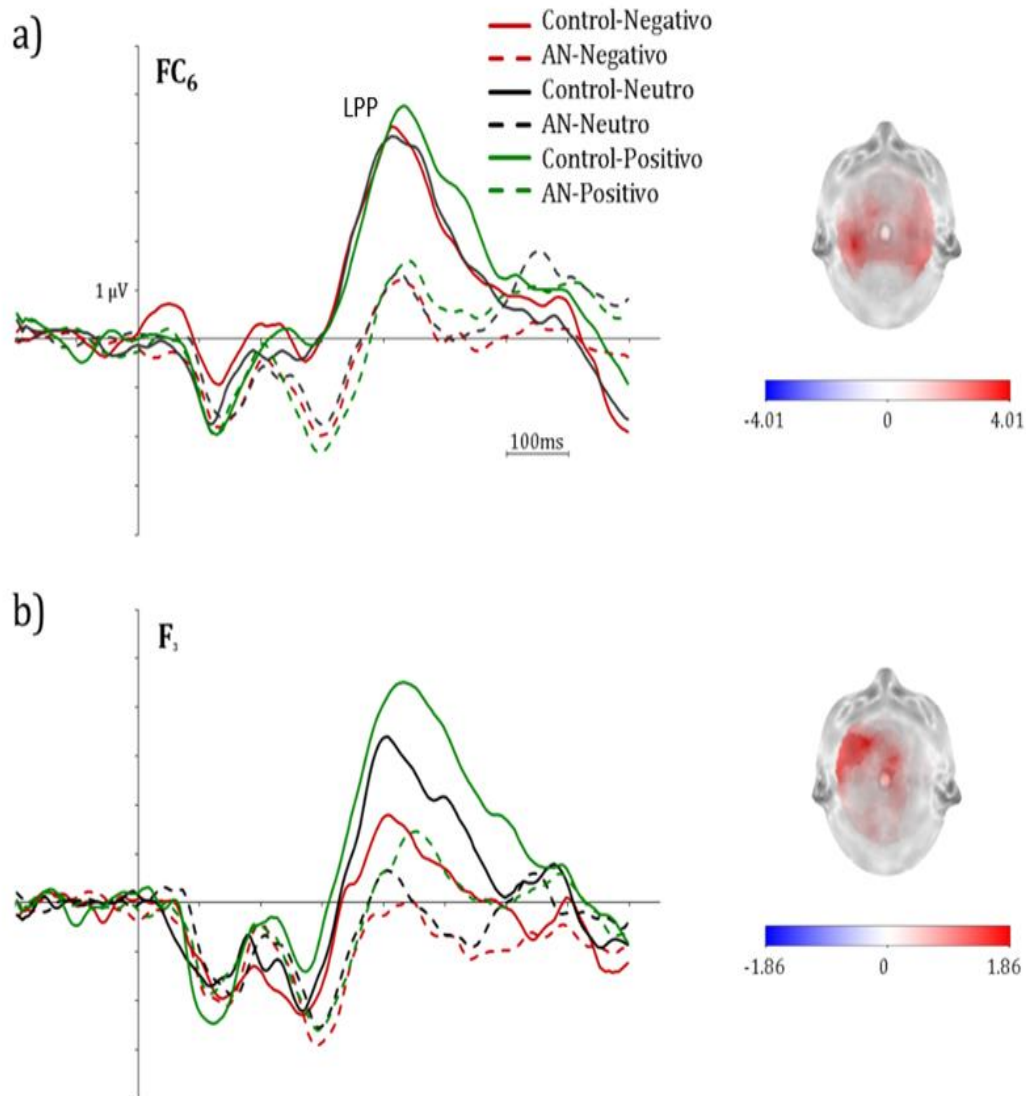


Figura 4.11. Selección de grandes promedios en los que se puede apreciar los principales efectos observados. Se presenta además mapas topográficos de las diferencias de voltaje. a) Efecto principal de grupo (mayores amplitudes de LPP en el grupo control que en el grupo AN). El mapa muestra la diferencia de voltaje entre la amplitud de LPP del grupo control y la amplitud de LPP en el grupo AN, independientemente del contenido emocional de las imágenes (ventana temporal 350-600 ms). b) Efecto principal de emoción (mayores amplitudes de LPP de las imágenes positivas con respecto a las negativas, independientemente del grupo experimental). El mapa muestra la diferencia de voltaje de LPP entre la amplitud de LPP ante las imágenes positivas y la amplitud de LPP ante las imágenes negativas (ventana temporal 350-600 ms).

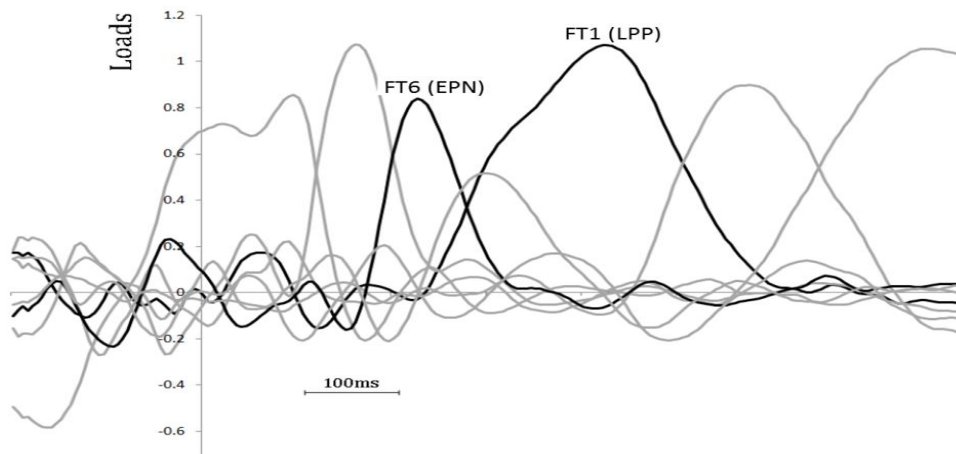


Figura 4.12. Análisis de Componentes Principales temporal (ACPt): se extrajeron 8 factores temporales. El factor 1 correspondía por su latencia y topografía al componente denominado como LPP en los grandes promedios y el factor 6 al componente denominado como EPN (Loads, Cargas; FT, Factor Temporal).

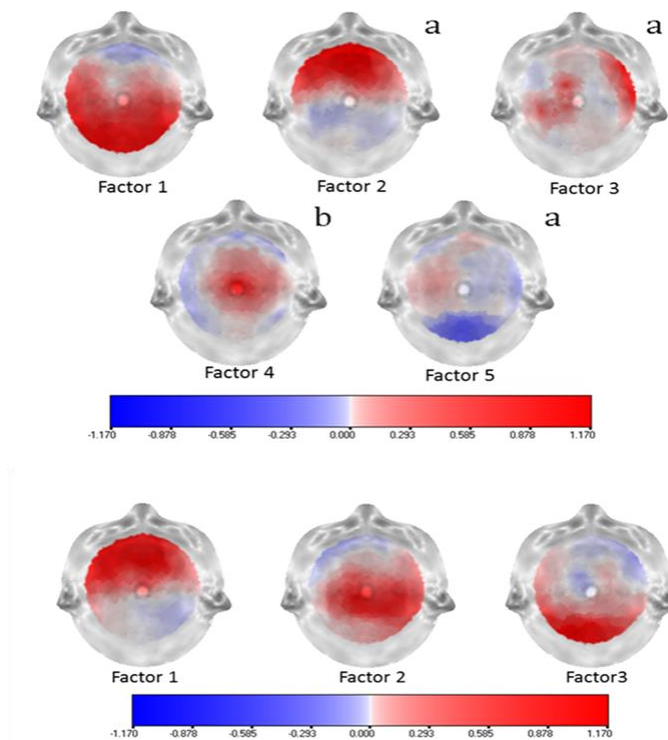


Figura 4.13. Factores espaciales extraídos para LPP (arriba) y EPN (abajo) a través del análisis de componentes principales espacial (ACPe). Las letras indican qué efecto (grupo o emoción) fue significativo en cada factor espacial (i.e., en cada región del cuero cabelludo): a, Efecto principal de grupo; b, Efecto principal de emoción. (LPP, potencial positivo tardío; EPN, negatividad posterior temprana).

4.2.3.4. Datos de los PRAD a nivel de vóxel

Dado que en los análisis a nivel de superficie no se observó una interacción entre grupo y emoción, los análisis a nivel de vóxel se llevaron a cabo únicamente para determinar si la ínsula era sensible no sólo al contenido calórico sino también al contenido emocional de las imágenes. Para ello, se realizó un ANOVA de medidas repetidas sobre las densidades de corriente de LPP dentro de la RDI sensible al contenido calórico según el experimento anterior con respecto a los factores grupo y emoción. Ni el efecto principal grupo ni el efecto emoción fueron significativos [$F(1,38)=0.95$, $p=.33$ y $F(2,76)=2.85$, $p=.1$, respectivamente]. Tampoco fue significativa la interacción entre grupo y emoción $F(2,76)=0.9$, $p=.35$.

4.3. Relación entre la respuesta ante los estímulos alimentarios y la respuesta neural ante los estímulos emocionales

Para comparar las respuestas neurales del grupo con AN y el grupo control ante los estímulos alimentarios y los estímulos emocionales se analizaron los datos de los registros electrofisiológicos ante los estímulos altamente calóricos obtenidos en el Experimento 1 y los datos de los registros electrofisiológicos ante las imágenes de valencia negativa obtenidos en el Experimento 2. En concreto, se realizó un análisis de correlación centrado en las puntuaciones factoriales de LPP (equivalentes, como se ha indicado, a las amplitudes tradicionales), ya que fue el único componente sensible al tratamiento experimental en el Experimento 1 (cabe recordar que también lo fue en el Experimento 2).

Los resultados de estos análisis mostraron una relación positiva significativa entre las amplitudes del componente LPP ante los estímulos alimentarios y ante los estímulos emocionales en el grupo de AN ($r(20)=0.47$, $p=0.04$). Es decir, se observó que cuanto mayor era la amplitud del componente LPP sensible a las calorías, mayor era la amplitud del componente LPP sensible a la valencia negativa. Este efecto no se observó en el grupo control ($r(20)=-0.02$, $p=0.93$).

5. DISCUSION

Mediante el primer experimento se pudo comprobar que, tal como se esperaba, la evaluación emocional subjetiva de las pacientes con AN difería tanto en valencia como en activación dependiendo del contenido calórico de los alimentos. Las pacientes con AN evaluaron los estímulos altos en calorías como más desagradables (valencia más negativa) y más activantes que los estímulos bajos en calorías. Estas diferencias no se observaron en el grupo control. Por su parte, los estímulos bajos en calorías fueron evaluados como moderadamente agradables por ambos grupos, sin que se observaran diferencias significativas entre ellos. Por tanto, los resultados de este experimento apoyan tanto nuestras hipótesis como los resultados de estudios previos que describen actitudes negativas hacia los alimentos altos en calorías en las pacientes con AN (Beaver y cols., 2006; Drewnowski y cols., 1984, 1988; Franko y cols., 1994; Herpertz y cols., 2008; Lutter y Nestler, 2009; Santel y cols., 2006; Sunday y Halmi, 1990; Uher y cols. 2003, 2004; Vaz y cols., 1998). De acuerdo con algunos modelos

cognitivo-conductuales, los pacientes con AN generan cogniciones disfuncionales respecto a la comida y sus efectos sobre el peso y la figura corporal a las que asocian con emociones negativas (Fairburn y Brownell, 2002; Garner y Bernis, 1982; Jacobi, Thiel y Paul, 2000; Myslobodsky, 2005; Hatch y cols., 2010b; Kaye y cols., 2009) por lo que se puede especular que en la AN estas experiencias cognitivo-emocionales negativas asociadas a los alimentos altos en calorías podrían alterar el valor reforzante intrínseco de este tipo de estímulos.

Estos resultados en la evaluación emocional subjetiva no se vieron reflejados en los datos conductuales obtenidos mediante la tarea concurrente: el contenido calórico de los estímulos no afectó al rendimiento (tasa de error) ni la velocidad (TR) con las que los participantes de cada grupo identificaron el color de la cruz en el centro de las imágenes. A nivel conductual, por tanto, no se confirmaron las hipótesis experimentales. Debido a que varios investigadores han observado un efecto del nivel de la activación y la valencia sobre la ejecución en las tareas cognitivas (p.ej., Brooks y cols., 2011; Dobson y Dozois, 2004; Faunce 2002) se hubiese esperado que los estímulos altos en calorías capturaran más la atención de los pacientes con AN provocando mayores TR y una mayor tasa de error. Este efecto no se observó en nuestro experimento. En este sentido, se debe señalar que la conducta es el output final único de diversos procesos neurales discretos que no siempre convergen y que, uno por uno, pueden no siempre coincidir exactamente con la conducta (Carretié, 2014).

Sin embargo, los análisis de los registros de la actividad cerebral realizados a través de los PRAD mostraron diferencias significativas en la amplitud del componente LPP en el grupo de pacientes con AN entre los estímulos bajos y altos en calorías. En concreto, se observó una mayor amplitud de este componente en el grupo AN ante los estímulos altos en calorías. Por el contrario, las amplitudes de LPP en el grupo control no difirieron estadísticamente entre los estímulos bajos y altos en calorías. Estos resultados sugieren que los distractores altos en calorías capturaban más la atención en las pacientes AN que en las controles. En efecto, aunque las positividades tardías se han asociado principalmente a procesos controlados (“arriba-abajo”), diferentes estudios muestran cómo la amplitud del componente LPP también es sensible a la carga emocional de distractores irrelevantes para la tarea, como ocurre en el presente estudio (Dunning y Hajcak, 2009; Hajcak, Dunning y Foti, 2009; Hajcak y Nieuwenhuis, 2006; MacNamara y Hajcak, 2009).

También existe evidencia de que el componente LPP está modulado por el nivel de activación emocional de los estímulos, pues se ha observado que los estímulos altamente activantes (independientemente de su valencia) generan un componente LPP más pronunciado que aquellos poco activantes o relajantes (Barret, Quigley, Bliss-Moreau, y Aronson, 2004; Gianotti y cols., 2008; Olofsson, Nordin, Sequeira, y Polich, 2008; Pollatos, Traut-Mattausch, Schroeder, y Schandry, 2007; Rozenkrants, Olofsson, y Polich, 2008; Wiens, Mezzacappa, y Katkin 2000). Esta sensibilidad del LPP a la activación es concordante con nuestros datos de valoración subjetiva que muestran que los alimentos altos en

calorías se asocian con una activación mayor en el grupo de pacientes con AN que en el grupo control.

Es importante mencionar que también se observó un efecto principal de grupo sobre la amplitud de LPP independientemente del tipo de estímulos presentado. En concreto se observó una menor amplitud de LPP en el grupo de pacientes con AN que en el grupo control. Este efecto también fue observado por Nikendei y cols. (2012) en tareas de reconocimiento del contenido emocional independientemente del tipo de estímulo y del grado de hambre o saciedad de los sujetos. La interpretación de factores inter-sujetos, sin embargo, es siempre compleja ya que pueden estar modulados por variables ajenas a la variable independiente manipulada que difieran entre grupos.

Nuestros resultados difieren de los de Blechert y colaboradores (2011) en el sentido de que estos autores observaron una mayor respuesta cerebral (mediante el análisis del componente EPN) ante estímulos alimentarios tanto altos como bajos en calorías. De manera interesante, estos autores observaron que la respuesta cerebral del grupo con AN fue aún más intensa ante los estímulos altos en calorías que ante los bajos en calorías, lo cual podría reflejar una mayor asignación de recursos neurales de procesamiento a los estímulos altos en calorías, tal y como ha ocurrido en nuestro experimento.

Respecto al análisis del LPP, los resultados de nuestros experimentos apoyan los obtenidos por el estudio piloto de Novosel y colaboradores (2014), en el que también se observó un aumento de este componente ante los estímulos alimentarios en el grupo de AN comparado con el grupo control. Sin

embargo, a diferencia de nuestros resultados, el aumento en el LPP observado por Novosel y colaboradores (2014) fue significativamente mayor ante los estímulos bajos en calorías que ante los altos en calorías en el grupo de AN.

Las diferencias metodológicas, tales como la diferencia en el contenido calórico de los alimentos bajos en calorías (mayor en el de los dos estudios previos que en el nuestro) la velocidad en la exposición de los estímulos y las diferencias en las muestras clínicas (nuestro grupo de AN estuvo constituido exclusivamente por pacientes con ANR) podrían explicar la heterogeneidad de los resultados.

Por otra parte, los análisis de localización de fuentes revelaron que los efectos experimentales observados a nivel de cuero cabelludo en el componente LPP se originaron en la ínsula. Debido a su posición estratégica se ha sugerido que esta estructura podría ser clave en la representación de los estados somáticos y viscerales del cuerpo (Adolphs, 2002; Craig, 2009; Craig, 2011; Saper, 2002). En efecto, existe evidencia de que esta estructura recibe información de las cortezas somatosensoriales (Gallese, Keysers, y Rizzolatti, 2004) y del tálamo, tanto de los núcleos ventromediales y dorsal medial (Critchley, 2005; Shi y Cassell, 1998) como del pulvinar (Clascá, Llamas, y Reinoso-Suárez 1997) y envía información a áreas ejecutivas tales como la corteza motora (Simonyan y Jürgens, 2005), estriado (Calder, Keane, Manes, Antoun, y Young, 2000) y la sustancia gris periacueductal (Critchley, 2005). La ínsula también posee conexiones con el área de Broca, el giro cingulado, el área de Wernicke, la amígdala y el hipocampo, los lóbulos parietales, las cortezas

somatosensoriales, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el núcleo del tracto solitario, el puente y la médula (Craig, 2011; Nunn, Framptom, Fuglset, Törzok-Sonnevend, y Lask, 2011). Funcionalmente se ha relacionado a la ínsula con el procesamiento de los estados interoceptivos del cuerpo o “representación corporal” (Craig, 2009), la percepción e integración de las señales gustativas, la memoria visceral (Kaye y cols., 2009) y el procesamiento de la emoción de asco (Calder y cols., 2001).

Los resultados obtenidos a través del **segundo experimento** muestran que ambos grupos evaluaron de manera similar los contenidos de valencia y activación en las tres categorías emocionales utilizadas (negativa, positiva y neutra): ambos grupos otorgaron mayores puntuaciones en valencia a los estímulos positivos que a los neutros y negativos (entre estos últimos también se observaron diferencias). En cuanto a la activación, tanto los estímulos positivos como los negativos resultaron más activantes que los neutros para ambos grupos. Los resultados mostraron, sin embargo, diferencias significativas entre ambos grupos en la valoración subjetiva de la valencia de los estímulos neutros y positivos, observándose que el grupo con AN valoró ambas categorías emocionales de manera más positiva que el grupo control. A pesar de esta diferencia significativa, es importante subrayar que el grupo con AN sigue clasificando el contenido de los estímulos en su categoría emocional correspondiente (negativo, positivo o neutro) por lo que nuestros resultados parecen contradecir a aquellos modelos que proponen que en la AN subyace un déficit para identificar y etiquetar el significado emocional de los estímulos

(Beales y Dolton, 2000; Bydlowski y cols., 2005; Rastam, Gillberg, Gillberg, y Johansson, 1997, Schmidt, Jiwany, y Treasure, 2003; Zonnevillage-Bender, Van Goozen, Cohen-Kettenis, Van Elburg, y Van Engeland, 2004). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos mediante el análisis de los PRAD, ni en superficie ni a nivel de vóxel. De igual manera, las respuestas conductuales registradas (TR y tasa de error) no se vieron afectadas ni por el contenido emocional de los estímulos ni por el grupo. Estos resultados son similares a aquellos que han encontrado diferencias en el procesamiento neural de pacientes con AN ante los estímulos alimentarios pero no ante estímulos emocionales en general (Blechert y cols., 2011; Novosel y cols., 2014; Uher y cols., 2003, 2004).

Por otro lado, los análisis sobre la asociación entre los resultados del Experimento 1 (estímulos alimentarios) y del Experimento 2 (estímulos emocionales) sugieren la existencia de una relación significativa entre el nivel alto de calorías y la negatividad emocional a nivel neural en pacientes con AN. En otras palabras, los datos sugieren que este grupo dota a los alimentos calóricos de una carga emocional negativa algo que no ocurre en el grupo control. A nivel subjetivo, no se observaron diferencias significativas entre la evaluación del contenido de valencia entre los estímulos altos en calorías y los estímulos negativos en el grupo con AN. Las pacientes evaluaron el contenido de valencia de ambos tipos de estímulos como negativa (“muy desagradable”). En el grupo control, sin embargo, sí se obtuvieron diferencias significativas: las participantes de este grupo otorgaron a los estímulos negativos una valencia

negativa (“muy desagradable”) y a los estímulos altos en calorías una valencia positiva (“agradable”). Los resultados de los análisis de correlación a nivel neural mostraron una relación positiva significativa entre las amplitudes del componente LPP ante los estímulos alimentarios y ante los estímulos emocionales en el grupo de AN: en cuanto mayor era la amplitud del componente LPP sensible a las calorías, mayor era la amplitud del componente LPP sensible a la valencia negativa. Este efecto que no fue observado en el grupo control.

Los datos relativos a la ínsula parecen indicar que este contenido negativo podría estar relacionado con la emoción de asco, ya que como se ha mencionado anteriormente la ínsula (principalmente la parte anterior) ha sido involucrada de manera específica en el procesamiento de esta emoción (Adolphs, 2002; Calder y cols., 2001; Ibañez, Gleichgerrcht, y Manes 2010; Philips y cols., 1997; Wicker y cols., 2003; Wright, He, Shaping, Schapira, y Liu, 2004). Efectivamente, en diversos estudios en los que se ha evaluado el nivel de asco que generan los estímulos de alimentos en la AN se ha observado de manera consistente que los pacientes puntúan los estímulos alimentarios altos en calorías con altos niveles de asco (Friederich y cols., 2006; Gordon y cols., 2001; Joos y cols., 2011; Schienle y cols., 2003; Uher y cols. 2003, 2004).

En este sentido algunos autores han propuesto que la AN se desarrolla como resultado de un condicionamiento aversivo a los alimentos altos en calorías (Kaye, Fudge y Paulus, 2009; Myslobodsky, 2005; Steinglass y Walsch, 2006; Walsch, 2013). Los pacientes con AN asociarían a los alimentos bajos en calorías con la pérdida de peso y la delgadez (asociados a su vez con

consecuencias positivas como control, atractividad y aumento en la autoestima) y a los alimentos altos en calorías con el aumento de peso y la gordura (asociados con consecuencias negativas como falta de control, falta de atractividad y baja autoestima). Estas asociaciones negativas a los alimentos altos en calorías estarían basadas en los principios del condicionamiento operante (apareamiento de estímulo-respuesta ó conducta-recompensa) (Steinglass y Walsch, 2006; Walsch, 2013).

En esta misma línea, se ha observado que la ínsula está involucrada de manera crucial en la adquisición de tareas aversivamente motivadas, tales como el condicionamiento aversivo a los sabores (CAS)⁵ y el entrenamiento evitativo inhibitorio (IA⁶, por sus siglas en inglés) existiendo numerosa evidencia de que las lesiones en la corteza insular bloquean la adquisición o recuperación tanto del CAS como del IA (Bermudez-Rattoni y McGaugh, 1991; Dunn y Everitt, 1988; Parent, Tomaz, y McGaugh, 1992, Parent, Quirarte, Cahill, y McGaugh, 1995; Roman, Meyerson, y Nylander 2007; Yamamoto, Yuyama y Kawamura, 1988) y cierta evidencia de que la estimulación en esta área facilita tanto la intensidad como la retención del aprendizaje aversivo gustativo (Escobar y Bermúdez-Rattoni, 2000; López, Lelliot, y Vidal-Puig, 2007; López-Velázquez, Aguirre y

⁵ El CAS es un paradigma de aprendizaje aversivo gustativo en el que los animales adquieren una aversión a un sabor básico en principio agradable (sacarina) cuando se asocia de manera condicionada a un malestar gástrico inducido (en este paradigma, mediante una inyección de cloruro de litio). Se considera que este aprendizaje es de una importancia determinante en la selección de la dieta, sobre todo en especies omnívoras (como es el caso de el ser humano), pues previene el riesgo de envenamiento (Manabe y Fushiki, 2002).

⁶ El IA es un paradigma experimental en el que los animales aprenden a evitar un contexto cuando este ha sido asociado a choques eléctricos.

Paredes, 2007; Miranda y McGough, 2004). A nivel conceptual se ha asociado el aprendizaje aversivo gustativo con la emoción de asco, puesto que el asco se define de manera clásica como una experiencia de repulsión que generalmente va acompañada de respuestas viscerales (tales como náusea) y que está diseñada para que el organismo detecte y evite los estímulos asociados a estas respuestas (McNally, 2002).

Así pues, nuestros resultados podrían sugerir que la activación de la ínsula observada en el grupo de AN estaría relacionada con una experiencia interoceptiva condicionada de asco hacia los alimentos altos en calorías. El estudio del asco es relativamente nuevo en el campo de la Psicología y la Psiquiatría, sin embargo gracias a la investigación realizada en la última década se ha podido establecer una firme relación entre un constructo llamado "sensibilidad al asco"⁷ y algunos trastornos mentales como el trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad, fobias y depresión (Aharoni y Hertz, 2012). Sorprendentemente pocas investigaciones han estudiado la relación entre la sensibilidad al asco y la AN de manera específica. La mayoría de los estudios publicados han utilizado muestras subclínicas de TCA o muestras clínicas de TCA en las que se ha incluido a pequeños subgrupos de AN (Davey, Buckland, Tantow, y Dallos, 1998; Schienle, Walter, Schäfer, Stark, y Vaitl, 2003; Troop,

⁷ La *sensibilidad al asco* es un constructo que describe la propensión de un individuo para experimentar la emoción de asco. El instrumento más utilizado para medirlo es el cuestionario de sensibilidad al asco (*Disgust Sensitivity Questionary*, Haidt, McCauley, y Rozin, 1994) y su versión revisada (*Disgust Sensivity Questionary - Revised*, Olatunji y McKay, 2007) que mide las dimensiones: la sensibilidad al asco relacionada con comida, animales, funciones corporales, sexo, muerte, higiene y pensamiento mágico.

Murphy, Bramon, y Treasure, 2000, Troop, Treasure, y Serpell, 2002). Los primeros estudios mostraron que los pacientes con AN presentan una alta sensibilidad al asco en las dimensiones de "comida" y "funciones corporales" (Davey y cols., 1998; Troop y cols., 2002) incluidas en la Escala de Sensibilidad al Asco (Haidt y cols., 1994). Estos resultados fueron replicados en un estudio reciente en el que se utilizó esta misma escala, y que se llevó a cabo con un muestra amplia de pacientes con AN ($N=62$) (Aharoni y Hertz, 2012).

Los resultados de nuestra investigación y de aquellos relacionados con el asco y la sensibilidad al asco están en sintonía con el modelo neurobiológico de la AN de Kaye y colaboradores (2009) quienes sugieren que las disfunciones de la ínsula juegan un papel crucial en la AN (ver Apartado 2.2.). Estos investigadores proponen que en los sujetos sanos la presentación de estímulos alimentarios se asocia con aferentes ascendentes interoceptivos que convergen en la ínsula anterior, la cual procesa la evaluación ya sea positiva o negativa de estas señales y que permitiría una aproximación hacia los estímulos alimentarios con el fin de satisfacer la necesidad biológica de alimentación, generando una experiencia reforzante positiva. En la AN, en cambio, los alimentos generarían una sensación visceral aversiva, como resultado de una integración alterada de los aferentes interoceptivos (amígdala, CCA) en la ínsula anterior, la cual activaría de manera excesiva los procesos cognitivos corticales (p. ej. en la CPFdl). Este excesivo control cognitivo arriba-abajo en respuesta a la información interoceptiva aversiva, alteraría a su vez las respuestas estriatales íntinsecas de recompensa a los alimentos, lo cual facilitaría la preferencia a la

consecución estratégica de metas a largo plazo (evitar los alimentos con el fin de perder peso) sobre la recompensa inmediata.

Otro modelo que propone un papel crucial de la ínsula en la AN es el propuesto por Nunn, Frampton, Guglset, Törzsök-Sonnevend y Lask (2011). Estos autores proponen que en la AN existe una alteración de un circuito neural que involucra tanto a estructuras corticales (frontales, somatosensoriales y parietales) como subcorticales (amígdala y estriado) y en cuyo centro se encuentra la ínsula, que sería el centro de integración y comunicación entre esas estructuras. De esta manera, un fallo en el funcionamiento de la ínsula aunado a factores desencadenantes (influencia genética, presión sociocultural, pubertad u otros eventos estresantes) condicionarían la aparición del trastorno. La metodología de los PRAD, sin embargo, no permite la exploración de otras estructuras subcorticales como por ejemplo la amígdala, y que según esta hipótesis, el modelo de Kaye y cols. (2009) y algunas evidencias experimentales obtenidas con estudios de RMf (p. ej., Joos y cols., 2011) también estaría jugando un papel muy importante en la integración de la información emocional negativa de los estímulos alimentarios en la AN. En este sentido, nuestros resultados respecto a la ínsula están en convergencia con aquellos obtenidos mediante RMf que han identificado una alta activación de la ínsula ante los estímulos alimentarios en los sujetos con AN (Cowdrey y cols., 2011; Ellison y cols. 1998; Gizewski y cols., 2010). Algunos de estos estudios han identificado a la ínsula anterior como aquella región que se activa en los pacientes con AN ante los estímulos alimentarios altos en calorías (Ellison y cols., 1998; Gizewski

y cols., 2010). Las limitaciones en la resolución espacial ya mencionadas de los PRAD, nos impidieron llevar a cabo una exploración espacialmente precisa de la ínsula que nos permitiera determinar en qué región de esta estructura se produjo la activación neural observada. Esta información habría sido de particular interés, pues se ha demostrado que la parte anterior y posterior de la ínsula contienen diferentes proyecciones neurales y se encargan de procesar diferentes propiedades de los estímulos, atribuyéndose a la parte anterior el procesamiento de las propiedades aversivas o repugnantes de los estímulos, y a la parte posterior las propiedades físicas y homeostáticas (Phillips y cols., 2003; Simon, Craig, Miltner, y Rainville, 2006).

Otra diferencia en los resultados obtenidos en el presente trabajo mediante los PRAD respecto a aquellos obtenidos en estudios con RMf, es que no se detectaron las diferencias en las regiones corticales encargadas del control cognitivo que se han observado de manera frecuente ante los estímulos alimentarios en la AN, tales como la activación de la CPFm (Cowdrey y cols., 2011; Gizewski y cols., 2010; Uher y cols., 2003, 2004), la CPFdl (Brooks y cols., 2011), la CCA (Cowdrey y cols. 2011; Ellison y cols., 1998; Gizewski y cols., 2010; Uher y cols., 2003, 2004). Esto pudo deberse, en primer lugar a las diferencias en la resolución temporal de ambas técnicas y en segundo lugar, al tipo de tarea empleada, pues en los estudios con RMf arriba mencionados se han empleado tareas experimentales explícitas. Una combinación de ambas técnicas de registro de la actividad cerebral que permita aunar una alta

resolución temporal y una alta resolución espacial ayudaría a resolver estas cuestiones.

6. CONCLUSIONES GENERALES

- La respuesta subjetiva (valoraciones emocionales) y neural (PRAD) ante las imágenes de alimentos del grupo AN difirió de la observada en el grupo control. A nivel subjetivo, el grupo con AN otorgó a las imágenes de alimentos altos en calorías una mayor carga emocional tanto en valencia como en activación que el grupo control. Asimismo, las pacientes con AN percibieron de manera más negativa las imágenes de alimentos altos en calorías con respecto a los bajos en calorías, hallazgo que no se observó en el grupo control. A nivel neural, el grupo con AN mostró, a diferencia del grupo control, una mayor amplitud del componente LPP y una mayor activación de la ínsula ante las imágenes de los alimentos altos en calorías que ante las imágenes de alimentos bajos en calorías. Estos resultados sugieren un procesamiento neural distinto de los estímulos alimentarios en la AN, en concreto, una activación tónica diferencial de la ínsula ante los alimentos altos en calorías.

- No se observaron diferencias significativas entre el grupo AN y el grupo control en la respuesta neural (PRAD) y conductual (tasa de error y TR) ante las imágenes de escenas emocionales. Únicamente se encontraron diferencias significativas a nivel subjetivo: el grupo con AN valoró de manera más positiva los estímulos de valencia emocional neutra y positiva que el grupo control. Estos datos sugieren, por tanto, un procesamiento neural y una respuesta conductual

similares entre las pacientes con AN y los sujetos control ante los estímulos emocionales. Los datos de valoración subjetiva de las imágenes emocionales indican incluso una evaluación más positiva (valencia emocional) de cierto tipo de estímulos en el grupo con AN.

- Los análisis correlacionales sugieren la existencia de una relación significativa entre el nivel alto en calorías y la negatividad emocional a nivel neural en los pacientes con AN. Estos resultados apoyarían los modelos teóricos de la anorexia que sugieren un condicionamiento cognitivo-emocional aversivo a los alimentos altos en calorías que alteraría el valor reforzante intrínseco de este tipo de estímulos en los pacientes con AN (Kaye, Fudge y Paulus, 2009; Myslobodsky, 2005; Steinglass y Walsch, 2006; Walsch, 2013).

7. LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

Hacer generalizaciones a partir de estudios llevados a cabo con muestras clínicas es siempre arriesgado, sobre todo en el caso de los trastornos de la conducta alimentaria, en los que los subtipos diagnósticos no suelen ser estables (p. ej., los pacientes pueden tener fases de ANR intercalados con periodos de ANP o desarrollar un cuadro meramente bulímico). A pesar de que esta variabilidad se intentó reducir al máximo en el presente estudio, incluyendo exclusivamente a pacientes con un diagnóstico de ANR en el momento de la realización de los experimentos, no se puede asegurar la estabilidad de la muestra completamente. Al mismo tiempo, es posible que los resultados obtenidos en la presente tesis reflejen características específicas de pacientes

con un diagnóstico de ANR. Un estudio similar que compare un grupo de pacientes diagnosticados con ANR con otro de pacientes con un diagnóstico clínico de ANP, permitiría explorar posibles diferencias entre subtipos de AN. Otra sugerencia para investigaciones futuras es el control de variables extrañas tales como niveles de depresión y ansiedad, psicopatologías comórbidas o estado nutricional en las muestras, pues estas variables podrían estar modulando las respuestas emocionales y los procesos neurales asociados a ellas.

Relacionado con el control de variables, es importante destacar que nuestra muestra clínica estaba formada exclusivamente por adolescentes del sexo femenino y con una media de duración de la enfermedad de 2.15 años(± 1.23), por lo que nuestros resultados no pueden generalizarse a adultos, a pacientes del sexo masculino o a pacientes con una evolución crónica de la enfermedad. Respecto a la edad, las pacientes incluidas en nuestra muestra fueron adolescentes con una media de edad de 16 años. Como es sabido, los cerebros de los adolescentes se encuentran todavía en fase de maduración en este período vital (principalmente las regiones prefrontales: Huttenlocher y Dabholkar, 1997) por lo que los hallazgos observados en este estudio podrían variar posteriormente. En todo caso, no cabe duda de la importancia de explorar las bases neurales implicadas en el inicio de la AN.

De manera general, es difícil establecer si las diferencias observadas en la actividad cerebral de las pacientes con AN son las causas de la enfermedad o si son consecuencias de ella. La realización de estudios que incluyan

muestras de pacientes recuperadas podrían ayudar a identificar factores de rasgo libres de las influencias de la sintomatología de la enfermedad, para lo cual sería necesario establecer una definición consensuada de "recuperación", que actualmente es bastante heterogénea.

Por otro lado, una de las emociones menos exploradas dentro de la AN es la emoción de asco, que a la luz de los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral respecto a la ínsula, podría estar jugando un papel crucial en la sintomatología de la AN. El diseño de estudios experimentales que permitan obtener evidencia directa de cómo la ínsula y el asco están relacionados con la posible aversión condicionada a los alimentos (principalmente a aquellos altos en calorías) observada en los pacientes con AN es sin duda una línea de investigación prometedora.

De igual manera, estudios que logren identificar qué sistemas de neurotransmisión se encuentran involucrados en esta posible disfunción de la ínsula en la AN podrían sentar las bases para la creación de nuevos tratamientos psicofarmacológicos para la AN. En esta línea, un reciente estudio por ejemplo, logró identificar una sobrerregulación del sistema endocanabinoide en la corteza insular en pacientes con AN (Gérard, Pieters, Goffin, Bormans, y Van Laere, 2011)

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion Neurobiology*, 12, 169-177.
- Adolphs, R. (2004). Emotional vision. *Nature Neuroscience*, 7, 1167-1168.
- Aharoni, R., & Hertz, M. M. (2012). Disgust sensitivity and anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 20, 106–110.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (DSM – 5), 5th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anderluh, M. B., Tchanturia, K., Rabe-Hesketh, S., & Treasure, J. (2003). Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: Defining a broader eating disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry*, 160, 242-247.
- Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J., & Nielsen, S., (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 724-731.
- Armony, J. L., & Dolan, R. J., (2002). Modulation of spatial attention by fear-conditioned stimuli: An event-related fMRI study. *Neuropsychologia*, 40, 817-826.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6, 115-116.

- Asociación Psiquiátrica Americana (2002). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR. Barcelona: Masson.
- Audenaert, K., Van Laere, K, Dumont, F., Vervaet, M., Goethals, I., Slegers, G. ... Dierckx, R. (2003). Decreased 5-HT_{2a} receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Journal of Nuclear Medicine*, *44*, 163-169.
- Bailer, U. F., Frank, G. K., Henry, S. E., Price, J. C., Meltzer, C. C., Weissfeld, K. ... Kaye, W. H. (2005). Altered brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl-¹¹C] WAY-100635. *Archives Generales of Psychiatry*, *62*(9), 1032-1041
- Bar, M., (2003). A cortical mechanism for triggering top-down facilitation in visual object recognition. *Journal Cognitive Neuroscience*, *15*, 600-609.
- Baranowska, B., Wolinska-Witort, E., Wasilewska-Dziubinska, E., Roguski, K., & Chmielowska, M. (2001). Plasma leptin, neuropeptide y (NPY) and galanin concentrations in bulimia nervosa and in anorexia nervosa. *Neuroendocrinology Letters*, *22*, 3456-358.
- Barrett, L., Quigley, K., Bliss-Moreau, E., & Aronson, K. (2004). Interoceptive sensitivity and self-reports of emotional experience. *Journal of Personality and Social Psychology*, *2*(87), 684–97.
- Bayless, J., Kanz, J. E., Moser, D. J., McDowell, B., Bowers, W., Anderson, A., & Paulsen, J. S. (2002). Neuropsychological characteristics of patients in a hospital-based eating disorders program. *Annals of Clinical Psychiatry*, *14*, 203-207.

- Beales, D. L., & Dolton, R. (2000). Eating disordered patients: Personality, Alexithymia and implications for primary care. *British Journal General Practice*, 50(450), 21-26.
- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006). Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *The Journal of Neuroscience*, 26(19), 5160-5166.
- Behar, R., & Arancibia, M. (2014). DSM-5 y los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 52(1), 22-33.
- Bermúdez-Rattoni, F., & McGaugh, J. L. (1991). Insular cortex and amygdala lesions differentially affect acquisition on inhibitory avoidance and conditioned taste aversion. *Brain Research*, 549(1), 165-170.
- Blechert, J., Feige, B., Joos, A., Zeeck, A., & Tuschen-Caffier, B. (2011). Electrocortical processing of food and emotional pictures in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 73, 415-421.
- Blundell, J. E. (2006). Perspective on the central control of appetite. *Obesity*, 14, S160-S163.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1999). Affect and the startle reflex. En M. E. Dawson, A. M. Schell & A. H. Böhmelt (Eds.) *Startle modification: Implication for neuroscience, cognitive science and clinical science* (pp. 157-183) Cambridge: Cambridge University Press.
- Braun, D. L., Sunday, S. R., & Halmi, K. A. (1994). Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychological Medicine*, 24, 859-867.

- Brooks, S. J., O'Daly, O. G., Uher, R., Friederich, H.C., Giampietro, V., Brammer, M. ... Campbell, I. C. (2011). Differential neural responses to food images in women with bulimia versus anorexia nervosa. *PLoS ONE*, 6(7), e22259.
- Bruch, H. (1973) *Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa and the Person Within*. Basic Books: New York.
- Brunner, R., & Resch, F. (2006). Eating disorders: An increasing problem in children and adolescents?. *Therapie Umsch*, 63(8), 545-549.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Wade, T. D., & Kendler, K. S. (2000). Twin studies of eating disorders: A review. *International Journal of Eating Disorders*, 27, 1-20.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215-222.
- Bydlowski, S., Corcos, M., Jeammert, P., Paterniti, S., Berthoz, S., Laurier, C., & Chambry, J. (2005). Emotional processing deficits in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 37, 321-329.
- Calder, A. J., Lawrence, A. D, & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Review Neuroscience*, 2, 352-363.
- Carretié, L. (2014). Exogenous (automatic) attention to emotional stimuli: a review. *Cognitive Affective and Behavioral Neuroscience*, 14, 1228-1258.
- Carretié, L. (2001 reeditado en 2009). *Psicofisiología*. Madrid: Pirámide.
- Carretié, L., Albert, J., López-Martín, S., & Tapia, M. (2009). Negative Brain: An integrative review on the neural processes activated by unpleasant stimuli. *International Journal of Psychology*, 7, 57-63.

- Carretié, L., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2003). Cerebral patterns of attentional habituation to emotional visual stimuli. *Psychophysiology*, *40*, 381-388.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2003). Cerebral patterns of attentional habituation to emotional visual stimuli. *Psychophysiology*, *40*, 381-388.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., Albert, J., & Mercado, F. (2006). Neural response to sustained affective visual stimulation using an indirect task. *Experimental Brain Research*, *174*, 630-637.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., Albert, J., López-Martín, S., de la Gándara, B. S., Igoa, J. M., & Sotillo, M. (2008). Modulation of ongoing cognitive processes by emotionally intense words. *Psychophysiology*, *45*, 188-196.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., López-Martín, S., & Tapia, M. (2007). An electrophysiological study on the interaction between emotional content and spatial frequency of visual stimuli. *Neuropsychologia*, *45*, 1187-1195.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., Martín-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: Neural correlates. *Human Brain Mapping*, *22*, 290-299.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., Mercado, F., & Tapia, M. (2005). Cortical response to subjectively unconscious danger. *Neuroimage*, *24*, 615-623.
- Carretié, L., Martín-Loeches, M., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(8), 1109-1128.

- Carretié, L., Mercado, F., & Tapia, M. (2001). Actividad cerebral humana en respuesta a estímulos emocionales visuales: Debates abiertos y datos recientes. *Revista de Neurobiología*, 33(19), 973-977.
- Carretié, L., Mercado, F., Hinojosa, J., Martín-Loeches, M., & Sotillo, M. (2004). Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related potentials. *Journal of Affective Disorders*, 78, 119-130.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280, 747-749.
- CIE-10 (1992). Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor.
- Connan, F., Campbell, I.C., Katzman, M., Lightman S. L. & Treasure J. (2003). A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiological Behavior* 79 (1): 13-24.
- Cote, K. A. (2002). Probing awareness during sleep with the auditory odd-ball paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 46, 227–241.
- Cowdrey, F. A., Park, R. J., Harmer, C. J., & McCabe, C. (2011). Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 70, 736-743.
- Craig A. D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1225,72–82.
- Craig, A. D (2009). How do you feel now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 59-70.

- Davey, G. C. L.; Buckland, G., Tantow, B., & Dallos, R. (1998). Disgust and eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 6, 201-211.
- Devinsky, O., Morrel, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118, 279-306.
- Di Bella, D. D., Catalano, M., Cavallini, M. C., Riboldi, C., & Bellodi, L. (2000). Serotonin transporter linked polymorphic region in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 5(3), 233-234.
- Dien, J. (2010). Evaluating two-step PCA of ERP data with Geomin, Infomax, Oblimin, Promax, and Varimax rotations. *Psychophysiology*, 47, 170–183.
- Dien, J., Beal, D. & Berg, P. (2005). Optimizing principal components analysis of event-related potentials: Matrix type, factor loading weighting, extraction, and rotations. *Clinical Neurophysiology*, 116, 1808–1825.
- Dien, J., & Frishkoff, G. A. (2005). Principal components analysis of event-related potential datasets. In T. Handy (Ed.), *Event-Related Potentials: A Methods Handbook*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Dien, J., Khoe, W., and Mangun, G. R. (2007). Evaluation of PCA and ICA of simulated ERPs: Promax versus Infomax rotations. *Human Brain Mapping*, 28(8), 742-63.
- Dien, J., Spencer, K. M., & Donchin, E. (2003). Localization of the event-related potential novelty response as defined by principal components analysis. *Cognitive Brain Research*, 17, 637-650.

- Dobson, K. S., & Dozois, D. J. (2004). Attentional biases in eating disorders: A meta-analytic review of Stroop performance. *Clinical Psychology Review*, 23(8), 1001-1022.
- Drewnowski, A., Greenwood, M. R., & Halmi, K. A. (1984). Carbohydrate or fat phobia: Taste responsiveness in anorexia nervosa. *Federation Proceedings*, 43, 475.
- Drewnowski, A., Pierce, B., & Halmi, K. A. (1988). Fat aversion in eating disorders. *Appetite*, 10(2) 119-131.
- Duncan-Johnson, C. C., & Donchin, E. (1977). On quantifying surprise: The variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, 14, 456-467.
- Dunn, L. T., & Everitt, B. J. (1988). Double dissociation of the effects of amygdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive avoidance and neophobia in the rat using the excitotoxin ibotenic acid. *Behavioural Neuroscience*, 102(1), 3-23.
- Dunning, J. P. & Haczak, G. (2009). See no evil: Directing visual attention within unpleasant images modulates the electrocortical responses. *Psychophysiology*, 46, 28-33.
- Ellison, Z., Foong, J., Howard, R., Bullmore, E., Williams, S., & Treasure, J. (1998). Functional anatomy of calory fear in anorexia nervosa. *Lancet*, 352(9135), 1192.
- Fairburn, C., & Brownell, K. D. (2002). *Eating disorders and obesity: A comprehensive HandBook* (2nd Edition). New York: The Guilford Press.

- Faunce, G. J. (2002). Eating disorders and attentional bias: A review. *Eating Disorders, 10*, 125-139.
- Frank, G. K., Bailer, U. F., Henry, S., Wagner, A., & Kaye, W. H. (2004). Neuroimaging studies in eating disorders. *Spectrums, 9*(8), 539–548.
- Frank, G. K., Bailer, U. F., Meltzer, C. C., Price, J. C., Mathis, C. A., Wagner, A., ... Kaye, W. C. (2007). Regional cerebral blood flow after recovery from anorexia or bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders, 40*(6), 488-492.
- Frank, G. K., Kaye, W. H., Meltzer, C. C., Price, J. C., Greer, P. J., McConaha, C. W., & Skovira, K. (2002). Reduced 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry, 52*, 896-906.
- Franko, D. L., Wolfe, B. E., & Jimerson, D. C. (1994). Elevated sweet taste pleasantness ratings in bulimia nervosa. *Physiology and Behavior, 56*, 969-973.
- Franko, D., & Keel, P. (2006). Suicidality in eating disorders: Occurrence, correlates, and clinical implications. *Clinical Psychological Review, 26*, 769-782.
- Friederich, H. C., Kumari, V., Uher, R., Riga M., Schmidt, U., Campbell I. C., Herzog, W., Treasure, J. (2006). Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: a startle reflex paradigm. *Psychological Medicine, 9*, 1327-1335.

- Fuglset, T. S. & Frampton, I. (2011). Neuroimaging. En Lask, B. & Framton, I. (Eds.) *Eating Disorders and the Brain* (pp. 56-105). Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cognitive Science*, 8, 396-403.
- Garcia-Campayo, J., Sanz-Carrillo, C., Ibáñez, J. A., Lou, S., Solano, V., & Alda, M. (2005). Validation of the Spanish version of the SCOFF questionnaire for the screening of eating disorders in primary care. *Journal of psychosomatic research*, 59(2), 51-55.
- Garner, D. M., & Bermis, K. M. (1982). A cognitive behavioural approach to anorexia nervosa. *Cognitive Therapy and Research*, 6, 123-150.
- Gérard, N., Pieters, G., Goffin, K., Bormans, G., & Van Laere, K. (2011). Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 70, 777-784.
- Gianotti, L. R. R., Faber, P. L., Schuler, M., Pascual-Marqui, R. D., Kochi, K., & Lehmann D. (2008) First valence, then arousal: the temporal dynamics of brain electric activity evoked by emotional stimuli. *Brain Topography*, 20, 143–156.
- Gizewski, E. R, Rosenberger, C., de Greiff, A., Moll, A., Senf, W., Wanke, I. ... Herpertz, S. (2010). Influence of satiety and subjective valence rating on cerebral activation patterns in response to visual stimulation with high-calorie stimuli among restrictive anorectic and control women. *Neuropsychobiology*, 62(3),182-92.

- Godart, N. T., Flament, M. F., Lecrubier, Y., & Jeammet, P. (2000). Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Co-morbidity and chronology of appearance. *European Psychiatry, 15*, 38-45.
- Gordon, M. C., Dougherty, D. D., Fischman, A. J., Emans, J. E., Grace, E., Lamm, R., ... Rauch, S. (2001). Neural substrates of anorexia nervosa: A behavioural challenge study with positron emission tomography. *The Journal of Pediatrics, 139*(1), 51-57.
- Gorini, A., Griez, E., Petrova, A., & Riva, G. (2010). Assessment of the emotional responses produced by exposure to real food, virtual food and photographs of food in patients affected by eating disorders. *Annals of General Psychiatry, 8*, 30-35.
- Gull, W. (1874). Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). *Transactions of the clinical society of London 7*, pp. 22-28.
- Haas, V., Onur, S., Paul, T., Nutzinger, D. O., Bosy-Westphal, A., Hauer, M. ... Müller, M. J. (2005). Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *American Journal of Clinical Nutrition, 81*, 889-896.
- Haidt, J., McCauley, C., & Rozin, P. (1994). Individual differences in sensitivity to disgust: a scale sampling seven domains of disgust elicitors. *Personality and Individual Differences, 16*, 701-713.
- Hajcak, G., Dunning, J.P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: Time-course of the late positive potential. *Clinical Neurophysiology, 120*, 505-510.

- Hajcak, G. & Nieuwenhuis, S. (2006). Reappraisal modulates the electrocortical response to unpleasant pictures. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 6, 291-297.
- Halgren, E., Marinkovic, K., Gazzaniga, M. (Eds.). (1995). Neurophysiological networks integrating human emotions. En *The cognitive neurosciences* (pp. 1137-1151). Cambridge: The MIT Press.
- Halmi, K. A. (2002). Anorexia nervosa and bulimia nervosa. En M. Lewis (Ed.) *Child and Adolescent Psychiatry* (pp 692-700). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Halmi, K., Tozzi, F., Thornton, L., Crow, S., Fichter, M., Kaplan, A. ... Bulik, C. M. (2005). The relation among perfectionism, obsessive-compulsive personality disorder and obsessive-compulsive disorder in individuals with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 38(4), 371-374.
- Hariri, A., Mattay, V., Tessitore, A., Ferra, F., & Weinberger, D. (2003). Neurocortical modulation of the amygdale response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53, 494-501.
- Hatch, A., Madden, S., Kohn, M. R., Clarke, S., Touyz, S., Gordon, E., Williams, L. M. (2010a). Emotion brain alterations in anorexia nervosa: a candidate biological marker and implications for treatment. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(4), 267-274.
- Hatch, A., Madden, S., Kohn, M. R., Clarke, S., Touyz, S. & Williams, L. M. (2010b). Anorexia nervosa: Towards an integrative neuroscience model. *European Eating Disorders Review*, 18(3), 165-79.

- Herpertz, S., de Zwaan, M., & Zipfel, S. (2008). *Handbuch essstörungen und adipositas* (pp. 131-132). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Herpertz-Dahlmann, B. (2003). Ess-Störungen. En B. Herpertz-Dahlmann, F. Resch, M. Schulte-Markwort, A. Warnke (Eds.). *Entwicklungspsychiatrie: biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen* (pp. 668-692). Stuttgart: Schattauer.
- Hoek, H. W. (2006). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 389-94.
- Hoeken, V. D., Seidell, J., & Hoek, H. W. (2003). Epidemiology. En J. Treasure, U. Schmidt, E. van Furth (Eds.) *Handbook of Eating Disorders* (pp. 11-34). Chichester: Wiley & Sons.
- Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope, H. G., & Kessler R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *Biological Psychiatry*, 61(3), 348–358.
- Ibañez, A., Gleichgerrcht, E., & Manes F. (2010). Clinical effects of insular damage in humans. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 397-410.
- Inquisit 2.0.60616 [Computer software] Seattle, WA.: Millisecond Software.
- Jacobi, C., Thiel, A., & Paul, T. (2000). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Anorexia und Bulimia nervosa*. Beltz PVU: Weinheim.
- Jiang, T., Soussignan, R., Rigaud, D., & Schaal, B. (2010). Pleasure for visual and olfactory stimuli evoking energy-dense food is decreased in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 180, 42-47.

- Johannson, L., Ghader, A., & Anderson, G. (2005). Stroop interference for food- and body-related words: A meta-analysis. *Eating Behaviors*, 6, 271-281.
- Joos, A. B., Cabrillac, E., Hartmann, A., Wirsching, M., & Zeeck, A. (2009). Emotional perception in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 42, 318–325.
- Joos, A. A. B., Saum, B., Tebartz van Elst, L., Perlov, E., Glauche, V., Hartmann, A. ... Zeeck, A. (2011). Amydala hyperreactivity in restrictive anorexia nervosa. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 191, 189-195.
- Kaye, W.H., Wierenga C., Bailer U., Simmons A., Bischoff-Grethe, A. (2013). Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends in Neurosciences*, 36(2):110-120.
- Kaye, W. H, Frank, G. K., Bailer, U., Henry, S., Meltzer, C., Price, J. ... Wagner, A. (2005). Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: New Insights from imaging studies. *Physiology Behavior*, 85, 73-81.
- Kaye, W. H, Weltzin, T, & Hsu, L. K. G. (1993). Anorexia nervosa. En: E. Hollander (Ed.) *Obsessive-Compulsive-Related Disorders* (pp. 49-70). London: American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Kaye, W. H. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology Behavior*, 94(1), 121-135.
- Kaye, W. H., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Neuroscience Nature Reviews*, 10, 573-584.

- Kucharska-Pietura, K., Nikolau, V., Masiak, M., & Treasure, J. (2004). The recognition of emotion in the faces and voice of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 35(1), 42-47.
- Kuruoglu, A. C., Kapucu, O., Atasver, T., Arikan, Z., Isik, E., & Unlu, M. (1998). Technetium-99m-HMPAO brain spect in anorexia nervosa. *Journal of Nuclear Medicine*, 39, 304-306.
- Lang, P. J, Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2005) International affective picture system (IAPS): *Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6 Gainesville.*, Florida: University of Florida.
- LeDoux, J. E. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell and Molecular Neurobiology*, 23(4-5), 727-738.
- Lee, S., & Katzman, M. A. (2002). Crosscultural perspectives on eating disorders. En C. G. Fairburn & K. D. Brownell (Eds.) *Eating disorders and obesity: A comprehensive handbook* (pp. 260-264). New York: Guilford Press.
- Livingstone, M. S., & Hubel, D. H., (1987). Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *The Journal of Neuroscience*, 7, 3416-3468.
- López-Velázquez, L., Aguirre, E., & Paredes, R.G. (2007). Kindling increases aversion to saccharin in taste aversion learning. *Neuroscience*, 144, 808-814
- Lutter, M., & Nestler, E. (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *Journal of Nutrition*, 139(3), 397-405.

- MacLeod, C., Mathews, A. M., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology, 95*, 15-20.
- MacNamara, A. & Hajcak, G. (2009). Anxiety and spatial attention moderate the electrocortical response to aversive pictures. *Neuropsychology, 47*, 2975-2980.
- Manabe, Yasuko, and Tohru Fushiki. (2002). Aversive sensation in the brain after eating unpalatable food. *Journal of nutritional Science and Vitaminology, 48(2)*, 81-88.
- Mangun, G.R., Hillyard, S.A., 1995. Mechanisms and Models of Selective Attention. Oxford University Press, Oxford 17, 1098- 1114.
- McNally, R. J. (2002). Disgust has arrived. *Journal of Anxiety Disorders, 16*, 561-566.
- Morgan, J., Reid, F., & Lacey, H. (1999). The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *British Medical Journal, 319*, 1467-1468.
- Myslobodosky, M. S. (2005). Laparophobia: A cognitive perspective on appetite control in anorexia nervosa. *Obesity Reviews, 6*, 217-228.
- Nikendei, C., Friedereich H. C., Weisbrod, M., Walther, S., Scharma, A., Herzog, W., Herzog, W., Zipfel, S., Bender, S. (2012). Event-related potentials during recognition of semantic and pictorial food stimuli in patients with anorexia nervosa and healthy controls with varying internal states of hunger. *Psychosomatic Medicine, 74(2)*:136-145.

- Novosel, A., Lackner, N., Unterrainer H. F., Dunitz-Scheer M. D., Zwi Scheer P. J., Wallner-Liebmann, S. J., & Neuper, C. (2014). Motivational processing of food cues in anorexia nervosa: a pilot study. *Eat and Weight Disorders* 19, 169-175.
- Nunn, K., Frampton, I., Fuglset S. T., Törzsök-Sonnevend, M., Lask, B. (2011). Anorexia nervosa and the insula. *Medical Hypothesis*, 76, 353-357.
- Olofsson, J. K., Nordin, S., Sequeira, H., & Polich, J. (2008). Affective picture processing: An integrative review of ERP findings. *Biological Psychology*, 77, 247–265.
- Organización Mundial de la Salud (1992). Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor.
- Parent, M. B., Tomaz, C., & McGaugh, J. L. (1992). Increased training in an aversively motivated task attenuates the memory-impairing effects of posttraining N-methyl-D-aspartate-induced amygdala lesions. *Behavioral Neuroscience*, 106, 791–799.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical Details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24, 5-12.
- David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389, 495–498.
- Pierrehumbert, B., Bader, M., Miljkovitch, R., Mazet, P., Amar, M. & Halfon, O. (2002). Strategies of emotion regulation in adolescents and young adults

- with substance dependence or eating disorders. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 9, 384-394.
- Pollatos, O., Herbert, B. M., Schandry, R., & Gramann, K. (2008). Impaired central processing of emotional faces in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 70, 701-708.
- Pollatos, O., Traut-Mattausch, E., Schroeder, H., & Schandry, R. (2007). Interoceptive awareness mediates the relationship between anxiety and the intensity of unpleasant feelings. *Journal of Anxiety Disorders*, 21, 931–43.
- Price, D. D., McGrath, P. A., & Rafii, A. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56.
- Rastam, M., Gillberg, C., Gillberg, I. C., & Johansson, M. (1997). Alexithymia in anorexia nervosa: A controlled study using the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(5), 385-388.
- Roman, E., Meyerson, B. J., Hyytiä, P., & Nylander, I. (2007). The multivariate concentric square field test reveals different behavioural profiles in male AA and ANA rats with regard to risk taking and environmental reactivity. *Behavioural Brain Research*, 183, 195–205.
- Rozenkrants, B., Olofsson, J. K., & Polich, J. (2008). Affective visual event-related potentials: Arousal, valence, and repetition effects for normal and distorted pictures. *International Journal of Psychophysiology*, 67, 114–123.

- Russell, J. A. (1980). A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 39, 1161-1178.
- Sachs, G., Anderer, P., Margreiter, N., Semlitsch, H., Saletu, B., & Katschnig, H. (2004). P3 event-related potentials and cognitive function in social phobia. *Psychiatry Research*, 131, 249–61.
- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2011). Personality pathology and its influence on eating disorders. *Innovative Clinical Neuroscience*, 8(3), 14-18.
- Santel, S., Baving, L., Krauel, K., Münte, T. F., & Rotte, M. (2006) Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain Research*, 1114(1), 138-148.
- Saper, C. B. (2002). The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic patter generation. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 433-469.
- Schienze, A., Walter, B., Schäfer, A., Stark, R., & Vaitl, D. (2003). Ekelempfindlichkeit: Ein vulnerabilitätsfaktor für essgestortes verhalten. *KI Psychologische Psychotherapy*, 32, 42-50.
- Schmidt, U., & Campbell, I. (2013). Treatment of eating disorders cannot remain 'brainless': The case for brain-directed treatments. *European Eating Disorders Review*, 21, 425–427.
- Schmidt, U., & Treasure, J. (2006). Anorexia Nervosa: Valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice. *British Journal of Clinical Psychology*, 45(Pt.3), 343–366.

- Schmidt, U., Jiwany, A., & Treasure, J. (2003). A controlled study of alexithimia in eating disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *34*, 54-58.
- Shaffran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L., & Fairburn, C. G. (2007). Attentional bias in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *40*, 369-380.
- Shaffran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L., & Fairburn, C. G. (2008). Effect of psychological treatment on attentional bias in eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, *41*, 348-354.
- Shi, C. J., & Cassell, M. D. (1998). Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *Journal of Comparative Neurology*, *399*, 440-468.
- Schupp, H. T., Flaisch, T., Stockburger, J., & Junghofer, M. (2006). Emotion and attention: Event-related brain potential studies. *Progress in Brain Research*, *156*, 31-51.
- Simon, D., Craig, K. D., Miltner, W. H., & Rainville, P. (2006). Brain responses to dynamic facial expressions of pain. *Pain*, *126*, 309-318.
- Smith, C. A., & Ellsworth, P. C. (1985). Patterns of cognitive appraisal in emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, *48*, 813-838.
- Soussignan, R., Jiang, T., Rigaud, D., Royet, J. P., & Schaal, B. (2010). Subliminal fear priming potentiates negative facial reactions to food pictures in women with anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, *40*, 503-514.

- Soussignan, R., Schaal, B., Rigaud, D., Royet, J. P., & Jiang, T. (2011). Hedonic reactivity to visual and olfactory cues: Rapid facial electromyographic reactions are altered in anorexia nervosa. *Biological Psychology*, *86*(3), 265-272.
- Southgate, L., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2005). Building a model of the aetiology of eating disorders by translating experimental neuroscience into clinical practice. *Journal of Mental Health*, *14*(6), 553-566.
- Speranza, M., Corcos, M., Loas, G., Stephan, P., Guilbaud, O., Perez-Diaz, F., ... Jeammet, P. (2005). Depressive personality dimensions and alexithymia in eating disorders. *Psychiatry Research*, *135*, 2, 153-163.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto CA, USA: Consulting Psychologists Press.
- Steinglass, J. & Walsch, B. T. (2006). Habit learning and anorexia nervosa: a cognitive neuroscience hypothesis. *International Journal of Eating Disorders*, *39*(4), 267-275.
- Stormark, K. M., & Torkildsen, Ø. (2004). Selective processing of linguistic and pictorial food stimuli in females with anorexia and bulimia nervosa. *Eating Behaviors*, *5*, 27-33.
- Stroop, J. (1935). Studies on interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662.
- Sunday, S. R., & Halmi, K. A. (1990) Taste perceptions and hedonics in eating disorders. *Physiology Behavior*, *48*(5), 587-594.

- Taylor, S. F., Phan, K. L., Decker, L. R., & Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage*, *18*, 650-659.
- Tchanturia, K., Morris, R. G., Surguladze, S., & Treasure, H. (2002). An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia nervosa and following recovery. *Eating and Weight Disorders*, *7*, 312-315.
- Thompson-Brenner, H., Eddy, K. T., Franko, D. L., Dorer D, Vaschenko, M., & Herzog, D. B. (2008). Personality pathology and substance abuse in eating disorders: A longitudinal study. *International Journal of Eating Disorders*, *41*(3), 203-208.
- Thornton, L. M, Dellave, J. E., Root, T. L., Lichtenstein, P., & Bulik, C. M. (2011). Anorexia nervosa and generalized anxiety disorders: Further explorations of the relation between anxiety and body mass index. *Journal of Anxiety Disorders*, *25*(5), 727-730.
- Toro, J. (2001). Anorexia nerviosa. *Medicina Clínica*, *117*, 334-335.
- Tozzi, F., & Bulik, C. M. (2003). Candidate genes in eating disorders. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*, *2*(1), 31-39.
- Treasure, J. L. (2007). Getting beneath the phenotype of anorexia nervosa: the search for viable endophenotypes and genotypes. *Canadian Journal of Psychiatry*, *52*(4), 212-219.
- Treasure, J., & Campbell, I. (1994). The case for biology in the aetiology of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, *24*(1), 3-8.

- Treasure, J., & Holland, A. (1989). Genetic vulnerability to eating disorders: Evidence from twin and family studies. En H Remschmidt, & M. H. Schmidt (Eds). *Child and Youth Psychiatry* (pp. 59-68). New York: Hogrefe & Huber.
- Troop, N. A., Murphy, F., Bramon, E., & Treasure, J. L. (2000). Disgust in eating disorders: A preliminary investigation. *International Journal of Eating Disorders*, 27, 446-451.
- Troop, N. A., Treasure, J. L., & Serpell, L. (2002). A further exploration of disgust in eating disorders. *European Journal of Eating Disorders Review*, 10(3), 218-226.
- Uher, R., Brammer, M. J., Murphy, T., Campbell, I. C., Ng, V. W., Williams, S. C. R., & Treasure, J. (2003). Recovery and chronicity in anorexia nervosa: Brain activity associated with differential outcomes. *Biological Psychiatry*, 54, 934-942.
- Uher, R., Murphy, T., Brammer, M. J., Dalgleish, T., Phillips. M. L., Ng. W V ... Treasure, J. (2004). Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1238-1246.
- Vandereycken, W., van Deth, R., & Meermann, R. (2003). Wundermädchen Hungerkünstler Magersucht: Eine Kulturgeschichte der Essstörungen. Beltz, Berlin.
- Vaz, F. J., Alcaina, T., & Guisado, J. A. (1998), Food aversions in eating disorders. *International Journal Food Science Nutrition*, 49(3),181-186.

- Vitiello, B., & Lederhendler, I. (2000). Research on eating disorders: Current status and future prospects. *Biological Psychiatry*, 47(9), 777-786.
- Wagner, A., Aizenstein, H., Vekatraman, V. K, Fudge, J., May, J. C., Mazurkewicz, L. ... Kaye, W. H. (2007). Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1842-1848.
- Wagner, A., Greer, P., Bailer, U., Frank, G., Henry, S., & Putnam, K. (2006). Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 59, 291-293.
- Walsch, B. T. (2013). The enigmatic persistence of anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 5, 477-484.
- Walter, E., & Kendler, K. (1995). Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *American Journal of Psychiatry*, 152, 64-71.
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J.-P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40, 655-664.
- Wiens, S., Mezzacappa, E. S, & Katkin, E. (2000). Heartbeat detection and the experience of emotions. *Cognition & Emotion*, 14, 417-27.
- Wright, P., He, G., Shapira, N. A., Goodman, W. K., & Liu, Y. (2004). Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilations and contamination. *Neuroreport*, 15(15), 2347-2351.

Yamamoto, T., Yuyama, N., & Kawamura, Y. (1981). Cortical neurons responding to tactile, thermal and taste stimulations of the rat's tongue. *Brain Research*, 221, 202–206.

Zonnevillage-Bender, M., Van Goozen, S., Cohen-Kettenis, P., Van Elburg, T., & Van Engeland, H. (2004). Emotional functioning in adolescent anorexia nervosa patients: a controlled study. *European Children and Adolescent Psychiatry*, 13, 28-34.

ÍNDICE DE TABLAS

4. Estudios empíricos:

Tabla 4.1. Medias y desviaciones típicas (entre paréntesis) de las puntuaciones en las escalas de activación y valencia del grupo con AN ($N=20$) y del grupo control ($N=20$), ante los estímulos tipo alto en calorías y tipo bajo en calorías (Escala de valencia: 1=muy negativa, 2=negativa; 3=ni negativa ni positiva; 4=positiva; 5=muy positiva; Escala de activación: 1=muy relajante, 2=relajante, 3= ni relajante ni activante, 4=activante, 5=muy activante).....58

Tabla 4.2. Medias y desviaciones típicas de los TRs (ms) y de la tasa de error (%) en la tarea experimental concurrente ante los estímulos tipo Bajo en calorías y tipo alto en calorías, obtenidos por el grupo de AN ($N=20$) y el grupo control ($N=20$).....61

Tabla 4.3. Resultados de los análisis estadísticos realizados sobre LPP y la negatividad posterior temprana (EPN). Dichos análisis se realizan sobre las puntuaciones factoriales derivadas del Análisis de Componentes Principal temporoespacial.....65

Tabla 4.4. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas en las dimensiones de valencia y activación ante los estímulos emocionales (negativos, positivos y neutros) del grupo control ($N=20$) y del grupo de AN ($N=20$) (Escala= valencia, de 1=muy negativa a 5=muy positiva; activación, de 1=muy relajante a 5=muy activante).....75

Tabla 4.5. Promedios de los tiempos de reacción, TR (grd. en ms) y tasa de error (%) en la tarea concurrente ante los estímulos con diferente carga emocional, obtenidos por el grupo de AN ($N=20$) y el grupo control ($N=20$).....78

Tabla 4.6. Resultados de los análisis estadísticos realizados sobre LPP y la EPN. Dichos análisis se realizan sobre las puntuaciones factoriales derivadas del Análisis de Componentes Principal temporoespacial (FT, factor temporal; FE, factor espacial; gl, grados de libertad; LPP, potencial positivo tardío; EPN, negatividad posterior temprana).....81

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Presentación:

Figura 1.1 Control Central del Apetito (Modificada de Treasure, 2007).....21

4. Estudios empíricos:

Figura 4.1. Ejemplo de las imágenes de alimentos de la categoría bajo en calorías (BC) y de la categoría alto en aalorías (AC).....47

Figura 4.2. Representación de la distribución de los electrodos en los gorros utilizados en el presente trabajo para el registro de los PRAD (basada en el Sistema Internacional 10-10).	49
Figura 4.3. Medias de la evaluación subjetiva de valencia a los estímulos tipo alto en calorías y estímulos tipo bajo en calorías del grupo control (N=20) y el grupo AN (N=20).	59
Figura 4.4. Medias de la valoración subjetiva de activación a los estímulos tipo alto en calorías y estímulos tipo bajo en calorías del grupo control (N=20) y el grupo AN (N=20).	60
Figura 4.5. Selección de grandes promedios en los que se puede apreciar los principales efectos observados. Se presenta además mapas topográficos de las diferencias de voltaje. a) Efecto principal de grupo (mayores amplitudes de LPP en el grupo control que en el grupo AN). El mapa muestra la diferencia de voltaje entre la amplitud de LPP del grupo control y la amplitud de LPP en el grupo AN, independientemente del contenido calórico de las imágenes (ventana temporal 350-600 ms). b) Efecto principal de contenido calórico (mayores amplitudes de LPP de las imágenes altas en calorías en comparación con las bajas en calorías, independientemente del grupo experimental). El mapa muestra la diferencia de voltaje de LPP entre estas dos condiciones (ventana temporal 350-600 ms). c) Interacción entre grupo y contenido calórico (diferencias de amplitud de LPP entre imágenes altas y bajas en calorías sólo en el grupo AN; no observadas en el grupo control).....	63
Figura 4.6. Análisis de Componentes Principales temporal (ACPt): se extrajeron 8 factores temporales. El factor 1 correspondía por su latencia y topografía al componente denominado como LPP en los grandes promedios y el factor 3 a la EPN.....	64
Figura 4.7. Factores espaciales extraídos para LPP (arriba) y la EPN (abajo) a través del análisis de componentes principales espacial (ACPe). Las letras indican qué efecto (a: grupo, b: contenido calórico; c: interacción) se observa en cada factor espacial (i.e., en cada región del cuero cabelludo).....	66
Figura 4.8. sLORETA: Comparación entre los grupos AN y control para la diferencia de activación generada por los estímulos altos y bajos en calorías. Esta comparación se llevó a cabo mediante la prueba t incorporada en sLORETA. El grupo AN mostró una diferencia entre alto y bajo en calorías estadísticamente mayor que la observada en el grupo control en la ínsula.....	68
Figura 4.9. Ejemplo de los estímulos visuales con carga emocional (valencia) negativa (a), neutra (b) y positiva (c)	71
Figura 4.10. Comparación de las medias de las puntuaciones de valencia entre el grupo control y el grupo AN en las tres categorías emocionales (grupo control N=20, grupo AN, N=20).....	76
Figura 4.11. Selección de grandes promedios en los que se puede apreciar los principales efectos observados. Se presenta además mapas topográficos de las diferencias de voltaje. a) Efecto principal de grupo (mayores amplitudes de LPP en el	

grupo control que en el grupo AN). El mapa muestra la diferencia de voltaje entre la amplitud de LPP del grupo control y la amplitudes de LPP en el grupo AN, independientemente del contenido emocional de las imágenes (ventana temporal 350-600 ms). b) Efecto principal de emoción (mayores amplitudes de LPP de las imágenes positivas con respecto a las negativas, independientemente del grupo experimental). El mapa muestra la diferencia de voltaje de LPP entre la amplitud de LPP ante las imágenes positivas y la amplitud de LPP ante las imágenes negativa (ventana temporal 350-600 ms).....79

Figura 4.12. Análisis de Componentes Principales temporal (ACPt): se extrajeron 8 factores temporales. El factor 1 correspondía por su latencia y topografía al componente denominado como LPP en los grandes promedios y el factor 6 a la EPN.....80

Figura 4.13. Factores espaciales extraídos para LPP (arriba) y la EPN (abajo) a través del análisis de componentes principales espacial (ACPe). Las letras indican qué efecto (grupo o emoción) fue significativo en cada factor espacial (i.e., en cada región del cuero cabelludo).....82

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABs	Áreas de Brodmann
ACPe	Análisis de Componentes Principales espacial
ACPt	Análisis de Componentes Principales temporal
AN	Anorexia nerviosa
ANP	Anorexia nerviosa purgativa
ANR	Anorexia nerviosa restrictiva
AVT	Área ventral tegmental
BN	Bulimia nerviosa
CAD	Convertidor analógico-digital
CCA	Corteza cingulada anterior
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades
CPFdl	Corteza prefrontal dorsolateral
CPFvm	Corteza prefrontal ventromedial
DSM 5	Manual Diagnóstico de las Enfermedades Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana quinta edición, DSM por sus siglas e inglés <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> .
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico de las Enfermedades Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana cuarta edición revisada
EEG	Electroencefalográfico
EOGh	Movimientos horizontales
EOGv	Movimiento vertical de los ojos
EPN	Negatividad posterior temprana, por sus siglas en inglés <i>early posterior negativity</i>
etc.	Etcétera

FSC	Flujo sanguíneo cerebral
IMC	Índice de Masa Corporal
LCR	Líquido céfalo-raquídeo
LPP	Potencial positivo tardío, LPP por sus siglas en inglés <i>late positive potential</i>
p. ej.	Por ejemplo
PRADs	Potenciales Relacionados con Acontecimientos Discretos
RDIs	Determinadas regiones de interés
RMf	Resonancia magnética funcional
RSVP	Presentación serial rápida de los estímulos por sus siglas en inglés
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
TCA	Trastorno de la conducta alimentaria
TEP	Tomografía por emisión de positrones
TOC	Trastorno obsesivo-compulsivo
TR	Tiempos de reacción

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento firmado y breve evaluación médica y psicológica

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Objetivo del estudio

Esta investigación tiene como principal objetivo el estudio de la actividad eléctrica cerebral en respuesta a diferentes estímulos visuales. Los datos que obtengamos serán de gran valor para la investigación básica en Psicología.

Desarrollo del estudio

El estudio se desarrollará en el Laboratorio de Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de Madrid.

Al tratarse de una investigación basada en electroencefalografía (EEG), se te colocará un gorro elástico en el que van insertados 30 electrodos de registro que harán contacto con tu cuero cabelludo. La colocación del gorro supone una cierta incomodidad pero no produce dolor ni efectos secundarios.

Realizarás dos tareas que, de forma general, consistirán en discriminar entre distintos tipos de estímulos visuales, que tendrán una duración aproximada de 15 minutos en total. Al finalizar el registro, contestarás un cuestionario cuya duración es de aproximadamente 20 minutos. Por tanto, incluyendo la colocación el gorro y la realización de las tareas, el tiempo aproximado de participación es de aproximadamente 45 min.

Participación y confidencialidad

Tu participación en este estudio es voluntaria, por lo que en cualquier momento puedes retirarte del mismo.

Todos los datos recogidos en este estudio serán considerados confidenciales y serán utilizados por los investigadores exclusivamente para finalidades científicas. En caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica, tu identidad se mantendrá en el anonimato.

Si tienes alguna duda sobre el estudio o te gustaría comentar algún aspecto de esta información, puedes contactar con nosotros de forma personal en el Laboratorio de Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la U.A.M., por teléfono (914975224) o por correo electrónico (carretie@uam.es)

Consentimiento informado

En caso de que, una vez leída esta información y aclaradas las dudas que pudieran haberte surgido, decidas participar, deberás firmar el consentimiento informado que se presenta a continuación.

He recibido un ejemplar de la hoja de información, la he leído y he podido consultar mis dudas. He entendido los objetivos del estudio y lo que significa colaborar en el mismo. Estoy de acuerdo en participar.

Nombre y apellidos del participante

Firma

Fecha

BREVE EVALUACION MÉDICA Y PSICOLÓGICA

	NO	SI
Has sido diagnosticado/a o tratado/a por algún problema psicológico ó psiquiátrico(ansiedad, depresión, inatención, impulsividad, agresividad, trastornos alimentarios, etc.)? Si tu respuesta es SI, por favor danos más detalles:		
Estás tomando actualmente alguna medicación? Si tu respuesta es SI, por favor danos más detalles:		
Te preocupa haber perdido el control sobre cuánto has comido?		
Te has provocado el vómito después de comer porque te sientes muy lleno/a?		
Has perdido más de 5 kg de peso en los últimos 3 meses?		
Crees que estás gordo/a aún cuando los demás de dicen que estás demasiado delgado/a?		
Crees que la comida domina tu vida?		

Anexo 2: Escala bidimensional del contenido emocional de las imágenes

Valencia

-2	-1	0	1	2
muy desagradable	desagradable	ni desagradable ni agradable	agradable	muy agradable

Activación

-2	-1	0	1	2
muy relajante	relajante	ni relajante ni activante	activante	muy activante

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a la Fundación Aguirre Vega y a la Fundación Fellingner por la financiación, la confianza y el apoyo incondicional otorgados para la realización de la presente tesis doctoral.

A Luis, Jacobo, Sara y Manu por haberme abierto las puertas del Laboratorio 8 de la Facultad de Psicología de la UAM. Sin vuestra ayuda no hubiese sido posible sacar adelante esta empresa que se prolongó más de lo deseado y esperado. Sóis, además, todos encantadores.

A todas las personas que han formado parte de este largo, intenso y enriquecedor proyecto llamado “Doctorado” que cambió de manera sorprendente el curso de mi vida.

