

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Un estudio de Neuroimagen en Trastornos de la Conducta Alimentaria:  
Análisis del procesamiento emocional en relación con los antecedentes traumáticos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA  
PRESENTADA POR

**Rosa M. Molina Ruiz**

Directores

Marina Díaz-Marsá  
Jeffrey C.L. Looi

**Madrid, 2014**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina. Departamento de Psiquiatría

## *TESIS DOCTORAL*



*Un estudio de neuroimagen en Trastornos de la Conducta Alimentaria: análisis del procesamiento emocional en relación con los antecedentes traumáticos.*

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.

PRESENTADA POR:

**Rosa M. Molina Ruiz**

DIRECTORES:

Marina Díaz-Marsá

Jeffrey C.L. Looi



A mi familia: Eustoquio, Eladia, Ana y Alberto



## AGRADECIMIENTOS

*La redacción de esta Tesis ha sido un proceso muy largo y lleno de dificultades, pero también lleno de personas clave sin las cuales este trabajo no hubiese sido posible. Por eso, quiero manifestar mi agradecimiento en primer lugar a Marina Díaz-Marsá, mi directora de Tesis, por haberme animado a implicarme en este proyecto, por su apoyo y paciencia, por su dirección, orientación y comprensión en este largo camino de maduración en lo personal y en lo profesional. En segundo lugar, a Jeffrey C.L Looi, co-director de esta Tesis, porque gracias al magnífico intercambio que tuvimos durante mi estancia en Melbourne surgiría este proyecto de colaboración. Agradecerle su conocimiento, su disponibilidad, sus largas horas de explicaciones por skype y sus e-mails y sus rigurosas sugerencias y consejos. Además, agradezco las aportaciones de Dennis Velakoulis, Michael Farrell, Mark Walterfang, durante mi rotación externa en Melbourne, así como a Fiona A. Wilkes y Lujing Liu, por su ayuda en el análisis de los datos.*

*A las muchas compañeras que han trabajado durante el período de desarrollo de esta Tesis como Helena Trebbau, Laura de Anta, Isabel Ayala, Saray Rodriguez y las psicólogas Neréa Palomares, Rocío Arza e Itziar Güemes, con las que he compartido despacho, ordenadores y bases de datos a horas intempestivas, pero siempre con un toque de humor. Agradecer a los secretarios Luis y Vanesa, porque siempre han hecho que las cosas sean más fáciles en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC).*

*En el análisis de los datos, han jugado un papel fundamental Miguel Yus, radiólogo del HCSC, quien tanto me ha ayudado, enseñándome entre muchas otras cosas, la dificultad del análisis de los datos de neuroimagen; el -Equipo de Inteligencia Artificial- de la UNED, con quienes he llegado a hablar, pese a las diferencias, un “lenguaje en común”. He tenido la suerte de vivir la experiencia del trabajo multidisciplinar, de formar parte de un equipo en el que hemos compartido charlas, debates, cafés e “ideas delirantes” sobre proyectos de futuro. A Tomás García, quien armado de paciencia o incluso habiéndola perdido en ocasiones, ha realizado un trabajo admirable y ha contestado hasta el agotamiento, mis continuas dudas y preguntas. A Mariano Rincón, siempre disponible, crítico e inspirador. A Esther Vía, que pese a estar a distancia, ha podido compartir conmigo su experiencia y conocimiento en el campo de la neuroimagen. A Manuel y a Náyade del servicio de Estadística del Hospital Clínico San Carlos, quienes me han ayudado en el análisis de los datos y me han enseñado los límites de la estadística.*

*Dar las gracias a los pacientes y a los controles que han participado en este estudio. Agradecerles su tiempo, su comprensión y su generosidad. Sin ellos, este trabajo no hubiese sido posible.*

*A Ricardo Campos, porque fue él quien despertó en mí el interés por este maravilloso campo de la psiquiatría, cuando cursaba tan solo segundo de carrera. No se me olvidan las primeras prácticas en el Hospital Clínico de Zaragoza durante el verano del 2001, sus explicaciones, su creatividad, originalidad y pasión y entrega por la docencia. Fue mi tutor de estudiante, lo siguió siendo de residente en la distancia y continua siéndolo en la actualidad, orientando sin duda mi carrera científica y profesional.*

*Por último, agradecer a aquellos que han participado, y han determinado en gran parte, mi formación como psiquiatra: a Juan José López-Ibor, a quien he tenido el privilegio de conocer y escuchar, en innumerables pero siempre insuficientes, sesiones clínicas y charlas magistrales; así como a los que tanto me han enseñado, a Julia del Río, a Filiberto Fuentesnebro, a Isabel Ramos, a María José Regatero, a Diego Figuera, a Jose Luis Carrasco, a María Vázquez, a Isabel Argudo, a Lola Morón...*

*A mi padre, por haberme animado y guiado siempre con la investigación y al resto de mi familia por su apoyo incondicional. Finalmente, y en especial a Alberto, por ayudarme, comprenderme, por aguantarme y porque ha demostrado ser el psiquiatra de nuestra relación.*

*“Todo hombre puede ser si se lo propone, escultor de su propio cerebro” (Santiago Ramón y Cajal, 1989).*

“Sólo cabe progresar cuando se piensa en grande, sólo es posible avanzar cuando se mira lejos” (José Ortega y Gasset)



## ABREVIATURAS

AN: Anorexia Nerviosa

APA: Asociación Americana de Psiquiatría

AT: Antecedentes Traumáticos

TEPT: Trastorno de Estrés Post-Traumático

BN: Bulimia Nerviosa

CCA: Córtex Cingulado Anterior

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades

COF: Córtex Orbitofrontal

CPF: Córtex Prefrontal

CPFDL: Córtex Prefrontal Dorsolateral

CPFVM: Córtex Prefrontal Ventromedial

CRH: *Corticotropine Releasing Hormone*. Hormona liberadora de corticotropina

DA: Dopamina

DICOM: *Digital Imaging and Communication in Medicine*

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (Text Revision)*. Manual de Diagnóstico Estadístico IV

ER: *Event Related* (diseño ligado a eventos)

FACS: *Facial Action Coding System*

FSL: *Free Surfer Library*

GB: Ganglios Basales

IAPS: *International Affective Picture System*

IMC: Índice de Masa Corporal

MANCOVA: Análisis Multivariante de la Covarianza

MMPI: *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*

MNI: *Montreal Neurological Institute*

NIMH: *National Institute of Mental Health*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PANAS: Escala de Afecto Positivo Negativo

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PF: Polo Frontal

FWE: *Family Wise Error*

RDoC: *Research Domain Criteria*

RE: Regulación Emocional

RMNf: Resonancia Magnética Funcional

ROI: *Region Of Interest*. Región de interés

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

SPECT: *Single Photon Emission Tomography*. Tomografía por emisión de fotón único

TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria

TCAc: Trastorno de la Conducta Alimentaria comórbido con TLP

TCI: *Temperament and Character Inventory*

TLP: Trastorno Límite de la Personalidad

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo

TP: Trastorno de la Personalidad

VOI: *Volume Of Interest*. Volumen de Interés

## **PALABRAS CLAVE**

Trastornos de la conducta alimentaria (TCA)

Disregulación emocional

*International Affective Picture System (IAPS)*

Neuroimagen

Resonancia Magnética Funcional (RMNf)

Resonancia magnética estructural

Neo-estriado

Antecedentes Traumáticos

## **KEY WORDS**

Eating Disorders (ED)

Emotional dysregulation

*International Affective Picture System (IAPS)*

Neuroimaging

Functional Magnetic Resonance (fMRI)

Structural Magnetic Resonance (MR)

Neostriatum

Trauma History



# Índice

<b>1. RESUMEN</b>	<b>19</b>
1.1. RESUMEN EN ESPAÑOL . . . . .	21
1.2. RESUMEN EN INGLÉS . . . . .	27
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>33</b>
2.1. OBSERVACIONES PRELIMINARES . . . . .	35
2.2. INTRODUCCIÓN A LOS TCA . . . . .	39
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>	<b>43</b>
3.1. LOS TCA A LO LARGO DE LA HISTORIA . . . . .	45
3.2. MODELOS TEÓRICOS DE LOS TCA . . . . .	47
3.2.1. Modelo biomédico . . . . .	47
3.2.2. Modelo psicológico . . . . .	50
3.2.3. Modelo cultural . . . . .	51
3.2.4. Modelo integrador . . . . .	52
3.3. DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS TCA . . . . .	55
3.3.1. Criterios diagnósticos de la Anorexia Nerviosa . . . . .	55
3.3.2. Criterios diagnósticos de la Bulimia Nerviosa . . . . .	57
3.3.3. Criterios diagnósticos de los TCA inespecíficos o atípicos . . . . .	58
3.3.4. Criterios diagnósticos para trastorno por atracón (DSM-5) . . . . .	60
3.4. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y TCA . . . . .	61
3.4.1. Antecedentes traumáticos y anorexia nerviosa . . . . .	64

3.4.2. Antecedentes traumáticos y bulimia nerviosa . . . . .	65
3.5. PERSONALIDAD Y TCA . . . . .	67
3.5.1. Personalidad y anorexia . . . . .	70
3.5.2. Personalidad y bulimia . . . . .	72
3.6. IMPULSIVIDAD Y TCA . . . . .	75
3.7. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LAS EMOCIONES . . . . .	79
3.7.1. Introducción a las emociones . . . . .	79
3.7.2. Neuroanatomía de las emociones . . . . .	84
3.7.3. Desarrollo evolutivo del cerebro emocional . . . . .	85
3.7.4. Regiones cerebrales implicadas en las emociones . . . . .	88
3.7.5. Neurocircuitos y emociones . . . . .	99
3.8. PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN LOS TCA . . . . .	105
3.8.1. Alteraciones en procesamiento y regulación emocional de los TCA . . . . .	105
3.9. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN . . . . .	113
3.9.1. Resonancia magnética . . . . .	113
3.9.2. RMN estructural. Segmentación manual . . . . .	118
3.9.3. Resonancia magnética funcional . . . . .	124
3.10. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN TCA . . . . .	134
3.10.1. Estudios de neuroimagen en anorexia . . . . .	134
3.10.2. Estudios de neuroimagen en bulimia . . . . .	145
3.10.3. CONCLUSIONES DE NEUROIMAGEN EN TCA. . . . .	149
3.10.4. Estudios de neuroimagen en otros TCA . . . . .	150
3.10.5. Estudios de neuroimagen en otros trastornos relacionados . . .	150
3.10.6. Estudios de neuroimagen y antecedentes traumáticos . . . . .	152

<i>ÍNDICE</i>	15
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>155</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>161</b>
5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES . . . . .	163
5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS . . . . .	163
<b>6. HIPÓTESIS</b>	<b>165</b>
6.1. HIPÓTESIS PRINCIPALES . . . . .	167
6.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS . . . . .	169
<b>7. METODOLOGÍA</b>	<b>171</b>
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO . . . . .	173
7.2. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CUESTIONARIOS . . . . .	173
7.2.1. Criterios de selección de la muestra . . . . .	173
7.2.2. Cuestionarios . . . . .	174
7.2.3. Análisis estadístico . . . . .	176
7.3. RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL . . . . .	178
7.3.1. Procesamiento de los volúmenes del caudado y putamen . . . . .	178
7.3.2. Análisis estadístico . . . . .	178
7.4. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL . . . . .	180
7.4.1. Diseño del paradigma . . . . .	181
7.4.2. Tratamiento de los datos . . . . .	187
7.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS CORRELACIONES . . . . .	188
7.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS . . . . .	190

7.6.1. Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) . . . . .	190
7.6.2. Solicitud del consentimiento informado . . . . .	190
7.6.3. Confidencialidad . . . . .	190
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>191</b>
8.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS . . . . .	193
8.2. VARIABLES CLÍNICAS . . . . .	198
8.2.1. Antecedentes traumáticos . . . . .	198
8.2.2. Personalidad . . . . .	201
8.2.3. Escalas de impulsividad . . . . .	206
<b>9. RESULTADOS RM ESTRUCTURAL</b>	<b>212</b>
9.1. ANÁLISIS DEL CAUDADO . . . . .	212
9.2. ANÁLISIS DEL PUTAMEN . . . . .	212
9.3. ANÁLISIS DEL ESTRIADO (CAUDADO Y PUTAMEN) . . . . .	215
9.4. RESUMEN DE LOS RESULTADOS . . . . .	216
9.5. CORRELACIÓN CON ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS . . . . .	225
<b>10.RESULTADOS DE RMN FUNCIONAL</b>	<b>227</b>
10.1. Paradigma placentero: efecto intra-gupo . . . . .	227
10.2. Paradigma displacentero: efecto intra-grupo. . . . .	228
10.3. Paradigma placentero: comparación entre grupos . . . . .	230
10.4. Paradigma displacentero: comparación entre grupos . . . . .	234

<b>11.DISCUSIÓN</b>	<b>239</b>
11.1. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS EN LOS TCA . . . . .	241
11.2. PERSONALIDAD EN LOS TCA . . . . .	245
11.3. IMPULSIVIDAD EN LOS TCA . . . . .	249
11.4. VOLÚMENES DEL CAUDADO Y PUTAMEN . . . . .	251
11.5. RESPUESTA EMOCIONAL . . . . .	257
11.6. LIMITACIONES . . . . .	267
11.7. MODELO PROPUESTO . . . . .	271
11.8. APLICABILIDAD Y REPERCUSIONES . . . . .	275
<b>12.CONCLUSIONES</b>	<b>277</b>
<b>13.BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>283</b>



## 1. RESUMEN



## 1.1. RESUMEN EN ESPAÑOL

INTRODUCCIÓN. En la actualidad las técnicas de neuroimagen funcional y estructural, tienen un gran potencial como herramienta de ayuda en el diagnóstico, en el pronóstico y toma de decisiones terapéuticas en los trastornos mentales. En el caso de los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA), todavía no se han descubierto biomarcadores o patrones de neuroimagen específicos, probablemente debido a la variabilidad significativa de los estudios de neuroimagen publicados. Por otro lado, el impacto del uso de estas técnicas sobre los resultados clínicos es todavía inexistente, aunque estos sistemas podrían ser útiles en la evaluación de los efectos de los tratamientos disponibles, sobre la estructura y funcionalidad cerebral de los TCA.

En este trabajo se presentan resultados de neuroimagen cerebral en TCA, que podrían caracterizar y contribuir a la fisiopatología de estos trastornos, apareciendo como posibles biomarcadores y planteando una comprensión dimensional de los TCA (clasificación a partir del funcionamiento de neurocircuitos y actividad comportamental que irían de lo normal a lo patológico).

Estudios recientes han focalizado la atención en la disregulación emocional de los trastornos de la conducta alimentaria, que trasladado a la relación que tienen estas pacientes con la comida, explicaría conductas como la restricción y el vómito, como forma de lidiar con los problemas emocionales. Así, las pacientes con Anorexia Nerviosa (AN), lograrían la gratificación al restringir la comida y lograr la delgadez y reducirían las emociones negativas y los síntomas de ansiedad, mientras que las pacientes con Bulimia Nerviosa (BN), obtendrían una reducción de las emociones negativas con los atracones y purgas.

Otros hallazgos proporcionan evidencia sobre cómo estas alteraciones en el procesamiento emocional y mecanismos de recompensa en los TCA, implican a regiones cerebrales como la corteza prefrontal (PFC), la amígdala y estriado, así como -en términos más generales-, circuitos amígdalo-corticales y cortico-estriado-tálamo-corticales de reentrada.

Una alteración en la modulación de la recompensa y la emocionalidad, podría constituir un rasgo de vulnerabilidad para comportamientos apetitivos disregulados. Estos comportamientos parecen distribuirse a lo largo del continuum “obsesividad-compulsividad”, donde los pacientes con anorexia podrían inhibir el apetito y tener

un autocontrol extraordinario -en relación a una respuesta y función exageradas (hiperactivación), del córtex dorsolateral de los circuitos prefronto-cortico-estriatales-, mientras que los sujetos con bulimia serían más vulnerables a comer en exceso, debido a una menor capacidad para controlar su impulsividad -en relación a una menor respuesta y función de estos mismos circuitos (hipoactivación)-.

Por otra parte, cambios cerebrales en la función de circuitos implicados en la regulación emocional y procesos apetitivos, podrían dar lugar a cambios estructurales en el neo-estriado (caudado y putamen), que ocupa un papel estratégico en el cerebro y es el centro de los circuitos córtico-estriatales involucrados en la función ejecutiva, la motivación, la inhibición y el control de los impulsos. El caudado y putamen se pueden medir de forma fiable, tanto en su volumen como en su forma, con el potencial para constituirse como marcadores neurobiológicos de los TCA. Cambios estructurales en estos núcleos, pueden también conducir a alteraciones funcionales que podrían estar en el origen de alteraciones de conducta de los TCA.

Además, los antecedentes traumáticos parecen jugar un papel muy importante en la determinación de algunos rasgos de la personalidad y en la capacidad para hacer frente a los eventos estresantes de la vida, habiéndose relacionado con distintos trastornos psiquiátricos como la depresión, ansiedad, TCA, etcétera. Además se ha observado que el estrés es capaz de modificar la estructura cerebral, su morfología y su función, en regiones clave del sistema límbico. El estrés afecta al volumen de sustancia gris a través de múltiples mecanismos, incluyendo la pérdida de neuronas, disminución de ramas y espinas dendríticas y descenso de la neurogénesis. Si tenemos en cuenta la extensa literatura existente sobre los antecedentes traumáticos y sus efectos sobre el neurodesarrollo y la vulnerabilidad en los TCA, es posible que estos repercutan sobre estructuras y circuitos funcionales del cerebro.

En definitiva, la mejor comprensión de los neurocircuitos que están implicados en las alteraciones del ánimo, control de la impulsividad y recompensa -entre otros síntomas que subyacen a la fisiopatología de los TCA- y su relación con los antecedentes traumáticos, mejorará el conocimiento sobre los mecanismos etiológicos de los TCA y permitirá una mejor orientación pronóstica, psicoterapéutica y farmacológica.

**METODOLOGIA.** Se estudiaron 25 pacientes mujeres con AN (n= 8), BN (n= 9), trastorno alimentario comórbido con trastorno límite de la personalidad (TCAc)

(n= 7) y un grupo similar de controles sanos, C (n= 19). La evaluación clínica se realizó con cuestionarios sobre trauma infantil (Bernstein) y trauma general (Green), escalas de impulsividad (Karolinska y Columbia) y el Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger (TCI). Posteriormente se realizaron mediciones manuales volumétricas con imágenes de resonancia magnética (RMN) del putamen y caudado, utilizando un método de trazado manual previamente validado y con una fiabilidad establecida mediante el software ANALYZE 11.0. Asimismo, se efectuó el estudio de resonancia magnética funcional (RMNf) utilizando un protocolo estandarizado.

Todos los sujetos fueron sometidos a un escáner con un sistema de resonancia magnética 1,5 T GE. Se empleó un análisis multivariado de la covarianza (MANCOVA), utilizando el volumen intracraneal, la edad y el IMC, como covariables para la comparación entre los grupos (C, AN, BN, TCAC), con respecto a los volúmenes del neo-estriado. Durante el estudio de RMNf, todos los sujetos fueron expuestos a imágenes "emocionalmente estimulantes" (placenteras y displacenteras) y neutras, con el Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (International Affective Picture System, IAPS). El análisis de los datos se realizó con el Software Free Surfer Library (FSL).

La amígdala y las regiones prefrontales (CPF), como la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), la corteza orbitofrontal (COF) y la corteza prefrontal medial (CPF M), se definieron como regiones de interés (ROI) para las comparaciones entre los grupos (C vs AN; C vs BN; C vs TCAC; AN vs BN; AN vs TCAC y BN vs TCAC) y para los contrastes "placentero vs neutral" y "displacentero vs neutral". Se utilizaron umbrales de significación aplicando el  $P_{FWE} < 0,05$ .

**RESULTADOS.** Los datos analizados con el programa SPSS 16.0 de análisis multivariado de la covarianza (MANCOVA), para la comparación entre grupos mostraron: un caudado derecho significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en las AN en comparación con los controles y un volumen putaminal derecho más pequeño del grupo TCAC en comparación con el grupo control y grupo AN. Las AN mostraron significativamente mayor volumen del putamen izquierdo, en comparación con los otros tres grupos (C, BN y TCAC) y los controles en comparación con las BN.

Para la correlación con los antecedentes traumáticos se utilizó el test de Spearman, observándose una relación negativa entre los volúmenes del putamen de ambos hemisferios (en el análisis combinado de los TCA y los sujetos control) y la puntuación

de antecedentes de trauma en la infancia (Rho: -0,506, p: 0,006) y de trauma general (rho: -0,475, p: 0,003).

Con respecto a los resultados de RMNf, durante la condición placentera en la comparación entre grupos, las AN presentaron una mayor activación en el CPFDL en comparación con el grupo BN (coordenadas MNI x, y, z: 46, 36, 14; T: 4,359) y TCAC (x, y, z: 50, 38, 12; T: 4,208). Los controles también mostraron una mayor activación del CPFDL en comparación con el grupo BN (x, y, z: -54, 10, 50; T: 3,883) y TCAC (x, y, z: 40, -6, 56; T: 4,92). El grupo AN mostró una mayor tendencia a la activación en el CPFDL en comparación con el grupo control (x, y, z: 50, 34, 12; T: 3,727). En el putamen izquierdo, los TCAC mostraron una menor activación en comparación con los controles (x, y, z: -26, -10, 4; T: 4,269) y las AN (x, y, z: -28, -10, 4; T: 4,59). En la región de polo frontal, las AN presentaron mayores activaciones en comparación con los grupos más impulsivos BN (x, y, z: 46, 36, 14; T: 4,359) y TCAC (x, y, z: 50, 38, 12; T: 4,208), pero el grupo control activó más esta región frente a las AN (x, y, z: -56, 38, 6; T: 3,947).

Durante la condición displacentera del estudio de RMNf, las pacientes con AN hiperactivaron el COF en comparación con las TCAC (x, y, z: 24, 12, -20; T: 4,126). El grupo control mostró una menor activación del polo frontal en comparación con el resto de los grupos AN (x, y, z: -42, 64, 2; T: 4,063), BN (x, y, z: -44, 52, -10; T: 5,027) y TCAC (x, y, z: -40, 48, -6; T: 3,938). El grupo BN mostró una mayor activación en comparación con las AN en el polo frontal (x, y, z: 22, 40, 14; T: 4,192).

**CONCLUSIONES.** Las alteraciones en el comportamiento y la función cognitiva de los TCA, podrían reflejarse en las diferencias de volumen en el neo-estriado, tales como mayores volúmenes en las AN y menores volúmenes en los grupos más impulsivos (BN y TCAC). El trauma general y el trauma en la infancia en los TCA, podrían predisponer a tales diferencias en los volúmenes del núcleo estriado.

El grupo AN mostró una mayor activación de las áreas involucradas en el control de la emoción (CPFDL), en comparación con el resto de los grupos. Estos resultados podrían estar relacionados con una tendencia de las AN a un exceso de control de las emociones -y/o exceso de emoción proveniente de la amígdala y otras estructuras subcorticales implicadas en el procesamiento emocional-, lo que sería consistente

con estudios previos que muestran hiperactivación de las áreas prefrontales asociadas con el autocontrol. El grupo control mostró una mayor activación de CPF/DL en comparación con el grupo BN, lo que parece consistente con la idea de mecanismos de regulación emocional opuestos en estos dos grupos de TCA (AN y BN), en comparación con los controles (ya sea por exceso o déficit de control).

Los TCAC, en comparación con la mayoría de los grupos, mostraron una menor activación en el CPF y lo que puede explicar una menor inhibición de la impulsividad posiblemente mediada por los rasgos límite de la personalidad de este grupo.

En resumen, los cambios estructurales en el neo-estriado, junto con las diferencias en la activación de las áreas del córtex prefrontal en los TCA, podrían tener un papel clave en la respuesta emocional de los trastornos alimentarios e implicaciones importantes en su clasificación, tratamiento y pronóstico. Las experiencias traumáticas en la infancia y el trauma general, parecen desempeñar un papel esencial en el desarrollo de tales cambios en el cerebro.



## 1.2. RESUMEN EN INGLÉS

### SUMMARY

INTRODUCTION. Nowadays, functional and structural neuroimaging techniques have potential for improving diagnosis, as a prognostic tool, and may aid in therapeutic decision making.

No specific neuroimaging biomarkers or pattern for eating disorders (ED) has been discovered probably because of the significant variability across published neuroimaging studies. While it is not yet possible to impact on clinical outcomes using neuroimaging information, these techniques may be useful in assessing the effects of existing treatment approaches on ED brain structure and function in ED.

This work presents brain imaging findings in ED which may characterize and contribute to the pathophysiology of these disorders and therefore proving as possible biomarkers. This work conceives ED from a dimensional perspective (classifying them from circuit-level measurements and behavioral activity, spanning the range from normal to abnormal).

Recent studies have focused attention on the emotional dysregulation after eating disorders that, due to how these patients behave with food, would explain behaviors such as restriction and vomiting as a way to deal with emotional problems. Consequently, those with Anorexia Nervosa (AN) would achieve gratification by restricting food and achieving thinness and would reduce negative emotions and anxiety symptoms, whereas those suffering Bulimia Nervosa (BN) would obtain a reduction of negative emotions with binge eating and purging.

Other findings provide evidence of disturbed emotional processing and reward mechanisms in ED which involve prefrontal cortex (PFC), amygdala, striatal brain regions, as well as more broadly, amygdalo-cortical and cortico-striato-thalamo-cortical re-entrant circuits.

A shared trait disturbance of the modulation of reward and emotionality may create vulnerability for dysregulated appetitive behaviors. These behaviors seem to distribute along the obsessive-compulsive continuum: where AN may be able to inhibit

appetite and have extraordinary self-control because of exaggerated dorsolateral prefrontal corticostriatal circuit function (hyperactivation); whereas individuals with BN, may be more vulnerable to overeating because they have less ability to control their impulsivity probably related to a lower activation of these dorsolateral prefrontal circuits (hypoactivation).

On the other hand, functional brain changes in circuits involved in emotional regulation and appetitive processes, may lead to structural changes in the neostriatum (caudate and putamen) that occupies a key strategic role in the brain and is at that centre of the cortico-striatal circuits involved in executive function, motivation, inhibition and impulse control. The caudate and putamen can be reliably measured in volume and shape with the potential to be a neurobiological biomarker of ED. Structural changes of these nuclei may also lead to functional disturbances that could be on the basis of altered behavior in eating disorders.

Moreover, traumatic events appear to play an important role in determining personality traits and the ability to cope with stressful life events, having been linked to various psychiatric disorders such as depression, anxiety, eating disorders, etc. Furthermore, it has been proved that stress can have an impact on the brain structure, morphology and function by modifying key areas of the limbic system. Stress affects gray matter volume through multiple mechanisms, including neuronal loss, decreased dendritic branches and spines and reducing neurogenesis.

Given the extensive literature on trauma history and its effects on neurodevelopment and vulnerability to ED, they are likely to have an impact on structural and functional circuits within the brain.

Better understanding of neurocircuits that may be related to altered mood, impulse control, reward -including other symptoms underlying the pathophysiology of ED-, and the relationship of these factors to traumatic events, might improve our knowledge of the etiology of ED, prognostic evaluation, as well as development of psychotherapeutic and drug treatment strategies.

**METHODS.** We studied 25 female patients with AN (n=8), BN (n=9), comorbid eating disorder and borderline personality disorder-EDc (n=7), and similar group of healthy controls- HC (n=19). We performed clinical assessments with Childhood

(Bernstein) and General Trauma (Green) Questionnaires, impulsivity scales (Karolinska and Columbia) and Temperament and Character Inventory (TCI). We conducted MRI volumetric manual measurements of the putamen and caudate using a previously validated manual tracing method with established reliability using the software ANALYZE 11.0 and performed functional magnetic resonance imaging (fMRI) using a standardised protocol.

All subjects were scanned with a 1.5 T GE magnetic resonance imaging system. Multivariate analysis of co-variance (MANCOVA) using intracranial volume, age and BMI as covariates was used to compare the groups (AN, BN, EDc, HC) on neostriatal volumes. During the fMRI all subjects were presented with "emotionally stimulating" (pleasant, unpleasant) and neutral images from the International Affective Picture System (IAPS). Data analyses were conducted using Free Surfer Library (FSL) Software. Amygdala and prefrontal regions (PFC) such as dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), orbitofrontal cortex (OFC) and medial prefrontal cortex (MPFC), were defined as regions-of-interest (ROIs) for the between-groups comparisons (C vs AN; C vs BN; C vs TCAc; AN vs BN; AN vs TCAc and BN vs TCAc) for the contrasts "pleasant vs neutral" and "unpleasant vs neutral". Significance thresholds were applied at  $P_{FWE} < 0,05$ .

RESULTS. Data were analysed using SPSS 16.0 Multivariate Analysis of Covariance (MANCOVA) for between disease group differences showed: a significantly ( $P < 0.05$ ) larger right caudate volume in AN compared to controls, and a smaller right putaminal volume in EDc compared to controls and AN. The AN group showed significantly larger left putaminal volume compared to all other three groups (HC, BN and EDc) and in controls compared to BN. Within groups, using a Spearman's correlation, the volumes of the putamen (both hemispheres) in combined analysis of ED and control subjects, were negatively correlated (Rho: -0,506; p: 0,006) with self-reported early traumatization scores and with general traumatization scores (rho: -0,475; p: 0,003).

Regarding fMRI results, during the pleasant condition, between-groups comparisons showed that AN subjects presented greater activation in the DLPFC when compared to BN (MNI coordinates x,y,z: 46, 36, 14 T: 4,359) and EDc (x,y,z: 50, 38, 12, T: 4,208). HC also showed greater activation of DLPFC compared to the BN group (x,y,z: -54, 10, 50; T: 3,883) and EDc (x,y,z: 40, -6, 56; T: 4,92). AN displayed a tendency towards a greater activation in DLPFC compared to HC (x,y,z: 50.0; 34.0;

12.0; T: 3,727). In the left putamen, EDc showed less activation compared to HC (x,y,z: -26, -10, 4; T: 4,268) and AN (x,y,z: -28, -10, 4; T: 4,59). In the frontal pole region, AN showed greater activation compared to the more impulsive groups: BN (x, y, z: 46, 36, 14. T: 4,359) and EDc (x, y, z: 50, 38, 12; T: 4,208), but the HC group demonstrated more activation in this region compared with AN (x,y,z: -56, 38, 6; T: 3,947).

During the unpleasant fMRI condition, AN subjects showed hyperactivation of the OFC when compared to EDc (x,y,z: 24, 12, -20; T: 4,126) and HC displayed less activation of the frontal pole compared to all other three groups AN (x,y,z: -42, 64, 2; T: 4,063), BN (x,y,z: -44, 52, -10; T: 5,027) and EDc (x,y,z: -40, 48, -6; T: 3,938). BN showed greater activation compared to AN in the frontal Pole (x,y,z: 22, 40, 14; T: 4,192).

**CONCLUSION.** Changes in behaviour and cognitive function in eating disorders may be associated with volume differences in the neostriatum, such as greater volumes in the more obsessive groups (AN) and lower volumes in the more impulsive groups (BN and EDc). Childhood and general traumatization in eating disorders may predispose to such differences in striatal volumes.

AN showed greater activation of areas involved in emotion control (DLPFC) compared to the rest of the groups. These results might be related to a tendency of AN to over-control emotions and/or excess of emotion arising from the amygdala and other subcortical regions implicated in emotional processing, which would be consistent with previous studies showing hyperactivation of prefrontal areas associated with self-control.

The HC group showed greater activation of DLPFC compared to BN, which may be consistent with the idea of opposing mechanisms of emotional regulation in these two ED (AN and BN) groups when compared to HC (whether by excess of control or deficit of control).

The EDc compared to most groups showed less activation in PFC and this may be related to lesser inhibition of impulsivity mediated by the presence of borderline traits.

In summary, structural changes in the neostriatum combined with differences in activation of PFC areas in ED, may be key structural and functional bases in the emotional response of these disorders and might have important implications in their classification, treatment and prognosis. Childhood and general traumatic experiences may also play a developmental role in such brain changes.



## 2. INTRODUCCIÓN



## INTRODUCCIÓN

### 2.1. OBSERVACIONES PRELIMINARES

Como investigadora que se embarca en un proyecto complejo como el que constituye el estudio de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), no puedo si no expresar mi asombro ante el gran conocimiento existente en la actualidad pero al mismo tiempo, sobre las importantes limitaciones que todavía existen en la explicación etiológica y abordaje terapéutico de estos trastornos.

Por ello, quería empezar disculpando la imposibilidad de introducir o sintetizar en esta tesis todo lo leído o revisado. Imagino que es una sensación que tiene todo investigador cuando se inicia en el estudio de un campo específico. Esa creencia guiada por el entusiasmo de querer encontrar una explicación a algo y terminar con la humilde aceptación de conformarse con agregar alguna cifra más a la creciente y enorme cantidad de datos disponibles. A pesar de ello, seguimos atascados en los mismos problemas clásicos de la dicotomía “mente- cuerpo” y en los modelos explicativos aislados de los trastornos mentales.

Los principales modelos aportados en el estudio de los TCA se dividen en el biomédico, psicológico y cultural. A pesar de esta diferenciación, resulta llamativo como en todos ellos utilizan el término “*enfermedad*”. Esto resulta disonante con la propuesta que hacen algunos donde, si bien una vez niegan la relación con factores fisiológicos de la enfermedad aludiendo a que en ese caso la anorexia sería un trastorno involuntario e inevitable -hecho que parece contrastar con la voluntariedad de muchas de estas pacientes-, en otros momentos recurren al término “enfermedad”, aludiendo indirectamente a la medicina basada en lo orgánico. En ese caso, la inexactitud de aplicar el concepto de “enfermedad” a la mente es del mismo orden que la cometida al aplicar el concepto de pecado al cuerpo (Vargas y Lahera, 2011). Si todo proceso mental es entendido como el resultado del funcionamiento cerebral, como la digestión es el resultado de la actividad del sistema digestivo, resulta fundamental conocer el funcionamiento cerebral para comprender mejor los procesos mentales.

Desde la perspectiva lógica de un “orden de construcción”, si considerásemos los cimientos de una casa como lo primario (lo biológico, con lo que se nacemos, nuestro temperamento), sobre los cuales vamos conformando nuestro “hogar”, adaptándolo

según nuestros gustos personales desarrollados con la experiencia (lo que desarrollamos, lo cultural, el carácter), nuestro estudio iría dirigido a esos cimientos. Este orden de preferencia tiene que ver con que, si bien el iniciar el estudio en un punto u otro es igualmente válido, el segundo de los casos estaría más sometido a los sesgos de lo individual, de lo ambiental y cultural y de la experiencia personal y por ende a una mayor variabilidad. Así, el análisis de fenómenos como la autoestima en el cerebro adulto, están más expuestos a la influencia patoplástica de factores como el ambiente, difíciles de controlar. A pesar de ello la psicología social ha conseguido un importante avance con contribuciones sobre los substratos cerebrales de otros elementos como la empatía (Panksepp, 2014). En su lugar, el estudio de estructuras cerebrales profundas especialmente las que se corresponden con el paleocerebelo, región que compartimos con muchos otros seres vivos y que guían nuestras conductas más instintivas, posiblemente aportará datos más consistentes y extensibles a las distintas poblaciones. Esto evocaría al proverbio nórdico, frecuentemente utilizado por el profesor Jeffrey C.L Looi de la Universidad de Canberra: “If the map differs from the terrain, believe the terrain” (si el mapa difiere del terreno, cree en el terreno).

En cualquier caso, la comprensión de los complejos procesos estudiados, tiene un mayor sentido en el marco de una teoría evolucionista donde las enfermedades mentales fueran el resultado de un elemento patogénico o primario y de un elemento patoplástico o secundario. En lo relacionado con el elemento patogénico, este sería la disfunción cognitiva o emocional, directamente derivada de la enfermedad mental y con base biológica (ej. hiperactividad amigdalal). Sobre él se producirían las modificaciones patoplásticas dando lugar así al síntoma final, el que observamos (ej. descontrol de los impulsos). En parte estos síntomas secundarios dependerían de las experiencias vitales y de factores ambientales y culturales. En la actualidad se sabe que no sólo las alteraciones o disfunciones cerebrales pueden afectar al comportamiento afectivo social, sino que experiencias sociales tempranas pueden afectar al desarrollo de la estructura y función cerebral y así condicionar la subsecuente respuesta a eventos sociales (Van Harmelen et al., 2010; Maj, 2014).

Así, la eterna dicotomía entre la visión biológica y psicológica podría superarse en un marco general de la evolución que estableciera lo que nos caracteriza como especie y que incluyera desde el marco social, sistémico-familiar y biográfico-individual hasta el cognitivo-conductual o cerebral. El origen de este enfoque integrador evolucionista lo encontramos en las obras de Charles Darwin, en las aportaciones del filósofo y

psicólogo William James, del médico y neurocientífico Paul Mac Lean, del psicólogo de la conducta Alexander Luria, o más recientemente, los neurocientíficos Joseph E. LeDoux y Jaak Panksepp. Esta virtud integradora de la psicología evolucionista permite comprender aspectos tan dispares del ser humano como el desarrollo cognitivo del niño (Jean Piaget), la teoría del apego (John Bowlby) o las conductas altruistas (Richard Dawkins).

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) constituyen un grupo de trastornos psiquiátricos graves que alteran la función cognitiva, la capacidad de juicio, la estabilidad emocional y restringen la actividad diaria de los que lo sufren. Los TCA en general y más particularmente los pacientes con AN, se encuentran entre los trastornos psiquiátricos que más muertes provocan (Klump et al, 2009). Aunque es todavía un grupo de etiología desconocida, sus desviaciones pueden comprenderse desde esta óptica integradora mencionada, bajo tres enfoques fundamentales comunes a la mayoría de los trastornos mentales: neurobiológico, psicológico y relacional. Tanto los factores biológicos, como los psicológicos y socio-familiares actuarían como elementos predisponentes, precipitantes y perpetuantes.

Dada la imposibilidad de abordar todos estos modelos al mismo tiempo, en el presente trabajo dirigimos nuestros esfuerzos a tratar de conocer un poco más los mecanismos cerebrales que se encuentran tras las conductas de los pacientes con TCA.



## 2.2. INTRODUCCIÓN A LOS TCA

Los TCA aparecen principalmente en mujeres y durante la adolescencia -época clave en la que se inician la búsqueda de metas, el ideal y el arquetipo social de moda-, en una sociedad donde alcanzar una imagen delgada y una imagen psíquica perfecta como expresión del éxito, sigue su expansión como valor más deseado.

Los TCA son trastornos complejos desde el punto de vista psicopatológico. Afectan a funciones psíquicas básicas, tanto para la supervivencia como para la afirmación del individuo y realización como persona, es decir, todo aquello que permite al individuo ser consciente en todo momento de sus necesidades y de su modo particular de estar en el mundo. Son trastornos en los que se altera la conciencia del sí mismo y, teniendo en cuenta que esta conciencia está ligada a nuestro organismo, estas patologías se presentan dentro de los llamados trastornos de la vivencia corporal o corporalidad (López-Ibor, 1974). Aparece una confrontación entre lo que es su cuerpo y lo que quisieran que fuera, de manera que perciben un cuerpo distinto al que para ellos sería el ideal. En ocasiones, esta alteración de la percepción del cuerpo y la corporalidad, llega al límite de lo morboso, dando lugar al trastorno de la conducta alimentaria, lo que supone no sólo una alteración de la vivencia corporal, sino además, una alteración de la vitalidad, aparición de ambivalencias, irritabilidad, ansiedad y sentimientos de rechazo del alimento, que determinan el cuadro clínico.

La importancia de estos trastornos reside en su potencial gravedad (mayor índice de mortalidad que otros trastornos psiquiátricos), su aumento de comorbilidad con otros trastornos psicopatológicos, su tendencia a la cronicidad y su resistencia a las diferentes estrategias terapéuticas. Además, el inicio en adolescencia o inicio en la vida adulta, comporta que el impacto personal y sociofamiliar de estos trastornos sea profundamente negativo. Los pacientes con AN tienen cerca de 12 veces más riesgo de muerte por cualquier causa y 57 veces mayor riesgo por suicidio relativo con respecto a sujetos apareados por edad (Keel y Klump, 2003).

La Anorexia Nerviosa (AN) ha existido a lo largo de los siglos y en todas las culturas. En los casos históricos, la inapetencia y la incapacidad para comer o los ideales de ascetismo y religiosidad, han sido utilizados para justificar la restricción de comida. Sin embargo, en la mayoría de los casos de AN, la preocupación por el peso y la silueta corporal constituyen un síntoma nuclear de su psicopatología (Keel y Klump, 2003).

En el caso de la Bulimia Nerviosa (BN), esta apareció en el siglo XX (Russell, 1979), mientras que el trastorno por atracón fue incluido en el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-IV, 1994) como un trastorno “que requería más investigación” (Spitzer et al., 1992, 1993) y que recientemente ha pasado a ser una entidad independiente (DSM-5, 2013). Por otro lado, un gran número de TCA se corresponden con TCA no especificados y no encajan en ninguno de los grupos (Ngai et al., 2000; Wonderlich et al., 2007), sobre todo cuando estos se diagnostican en la adolescencia, ya que no todos cumplirán los criterios requeridos.

Con respecto a los datos epidemiológicos, se observa que los TCA se dan en un 90 % en mujeres. Es la tercera enfermedad crónica en adolescentes (la anorexia se hace crónica por ejemplo en un 25 %) después de la obesidad y el asma. Los trabajos epidemiológicos en las últimas décadas indican un aumento inequívoco de los TCA (Lucas et al., 1991; Pagsberg y Wang, 1994, Smink et al., 2012).

La controversia sobre si el aumento en la incidencia de los TCA es una realidad o simplemente se trata de una mejoría de la capacidad para diagnosticarlos, no está resuelta y se piensa que el aumento en el número de casos tiene que ver con diferentes factores que van más allá de los puramente derivados de la mejora en los instrumentos diagnósticos y que puede ser debido a varias causas: a) mejoría del diagnóstico, b) errores diagnósticos con otros cuadros, c) mayor tendencia a hacer dieta en la adolescencia, d) rápido desarrollo de la pubertad, e) necesidades sociales, f) problemas psicológicos en las adolescentes de tipo existencial distintos al de generaciones pasadas y g) una mayor difusión social del tema en los medios audiovisuales (Guerro-Prado y Barjau, 2001).

A pesar de todas las limitaciones que se encuentran en los estudios epidemiológicos (tendencia a ocultar o minimizar los síntomas por parte de los TCA, dificultad en los métodos de recogida de datos, selección de la población estudiada, etcétera), se estima que la incidencia de la AN oscila entre 0,3 y 3,7 %, dependiendo de criterios más o menos estrictos para realizar el diagnóstico (Chinchilla, 1995), mientras que la incidencia y prevalencia de la BN presenta cifras variables entre el 1 y 4,2 % (Chinchilla, 1995; Ruiz-Lázaro, 2002). Por otra parte, en muchos casos uno y otro trastorno se suceden sin una clara solución de continuidad y en un 50 % de los pacientes con BN se encuentran antecedentes de AN, siendo indistinguibles desde el punto de vista clínico, de las que no tienen estos antecedentes. Ello ha llevado a sugerir a algunos autores que ambas entidades son un mismo proceso morboso con

distinta expresión patoplástica. En este sentido, se conoce que hasta un 50 % de los pacientes con AN llegan a presentar conductas bulímicas (Díaz-Marsa, 2000), por lo que esto dificulta en sí mismo los datos de prevalencia de estos trastornos.

Por otro lado, los síndromes parciales que no cumplen todos los criterios para AN o BN, tienen una elevada prevalencia e incidencia entre la población adolescente, encontrándose en el caso de los síndromes parciales prevalencias de 3,3 % según los estudios (Kinzl et al., 1998) y entre un 3,2 y hasta un 18,1 % para el trastorno por atracón (Gotestam y Agras 1995; Ricca et al., 2000; Ramacciotti et al., 2000), así como del 3 % para los TCA no especificados (Gotestam y Agras, 1995). Finalmente es preciso señalar, como sugieren Steiner y Lock (Steiner y Lock, 1998), que los TCA no especificados son con mucha probabilidad más frecuentes en los jóvenes que los TCA clásicos, no siendo muchos de ellos diagnosticados ni tratados

Las características clínicas generales que definen actualmente a estas pacientes son el deseo persistente de extrema delgadez, el miedo patológico a engordar y la distorsión de la percepción corporal. A su vez estos síntomas nucleares se acompañan de manera constante de un temperamento y rasgos de personalidad característicos. Teniendo en cuenta la actual subdivisión de los TCA en AN y BN, la mayor parte de los autores coinciden en describir a las AN como rígidas, perfeccionistas, con tendencia al ascetismo y al comportamiento obsesivo compulsivo, mientras que las BN serían descritas como descontroladas e impulsivas. A pesar de esta subdivisión, las pacientes con AN y BN tienden a agregarse en las familias, sugiriendo que ambos trastornos comparten factores etiológicos comunes (Strober et al., 2000; Lilenfield et al., 1998).

Asimismo, el curso y evolución de los TCA se caracteriza por un grado sustancial de “cruce” entre un diagnóstico y otro (Herpertz et al., 2001; Pike, 1998; Keel y Mitchell, 1997; Steinhausen, 2002; Tozzi et al., 2005), habiendo una mayor tendencia de evolución de la anorexia a bulimia, que a la inversa (Strober et al., 1997; Eckert et al., 1995; Gillberg et al., 1994).

Los estudios realizados a nivel neurobiológico hasta la fecha, sustentan este síndrome clínico descrito sobre una serie de alteraciones de mecanismos neurales, incluyendo los más consistentes: 1) disminución del volumen cerebral, 2) alteración de los niveles de neurotransmisores, 3) cambios en el metabolismo y perfusión cerebral y 4) diferencias en el rendimiento neuropsicológico (Jones et al., 1991; Kingston et al., 1996; Tchanturia et al., 2001). Si estos cambios neurobiológicos son causa o consecuencia del síndrome clínico está aún por dilucidar, teniendo en cuenta que factores como la

malnutrición también tienen una repercusión sobre las modificaciones neurobiológicas.

En lo que respecta al abordaje terapéutico, se ha realizado un avance relativo en el tratamiento de adolescentes con una enfermedad de corta duración, pero el progreso en el tratamiento de adultos con AN sigue siendo limitado. Un informe del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), ha enfatizado la ausencia de tratamientos innovadores durante las últimas décadas (Zucker et al, 2007) y la necesidad de desarrollar tratamientos sensibles a la fenomenología de los TCA. Un ámbito relativamente inexplorado para la intervención en estos pacientes, es el del funcionamiento interpersonal (McIntosh et al., 2000). De hecho existe un creciente cuerpo de evidencia que destaca el deterioro premórbido en el funcionamiento interpersonal (Gillberg y Rastam, 1992), la interferencia de las habilidades interpersonales en los resultados del tratamiento (Goodwin y Fitzgibbon, 2002) y el impacto negativo del deterioro social en el pronóstico de la enfermedad (Keel et al., 2005; Rastam y Gillberg, 2003). Esta falta de atención es de extrañar teniendo en cuenta los profundos déficits interpersonales referidos en personas con AN, déficits a menudo presentes a nivel de alteración de rasgo.

### 3. MARCO TEÓRICO



### 3.1. LOS TCA A LO LARGO DE LA HISTORIA

Si retrocedemos en la historia, entre el siglo V y el siglo XVI predomina el modelo anoréxico-religioso, con su apogeo entre los siglos XII-XVI, coincidiendo con la aparición de las órdenes mendicantes. Crece entonces notablemente el número de mujeres religiosas que se entregan a prácticas ascéticas de todo orden, siendo el ayuno una de las más difundidas.

Rudolph M. Bell, profesor de historia en la Rutgers University, ha revisado escritos autobiográficos, cartas, testimonios de confesores y actas de canonización de más de 261 mujeres italianas desde el s.XIII hasta el actual (Bell, 1985). Todas ellas eran mujeres religiosas, y muchas, en opinión del autor, podrían haber padecido anorexia nerviosa. Concretamente, el 39% cumplirían criterios de lo que se ha llamado “*Holy Anorexia*” (Anorexia Santa). Son varias las culturas en que el ayuno ha sido considerado como un medio para protegerse contra las fuerzas del mal, donde la privación de alimento, protegería de influencias demoníacas y garantizaría una cierta pureza. Purificación y penitencia han ido asociadas al ayuno en la mayor parte de las religiones. Jesús mismo practicó y recomendó el ayuno (Toro, 1996).

Si bien Bell sugería que gran parte de estas mujeres religiosas eran auténticas anoréxicas nerviosas, otros expertos han criticado esta posición, señalando que el ayuno religioso debiera ser considerado en su contexto histórico y no a partir de los prejuicios de hoy (Toro, 1996). Además, no sabemos si estas mujeres padecían la distorsión de la imagen corporal ni el temor a engordar, que tan significativos resultan para nuestros diagnósticos actuales.

La Medicina inicia el estudio de la Anorexia Nerviosa (AN) con la obra de “*A Treatise of Consumptions*” (Tratado de consunción nerviosa) de Morton (1689), donde se describían dos casos en los que se certificaba la ausencia de enfermedad física como causa de la pérdida de peso de estos enfermos. En 1764 Robert Whytt, profesor de teoría de la Medicina de la Universidad de Edimburgo, en su obra “*Observaciones sobre la Naturaleza, Causas y Curación de los trastornos comúnmente llamados Nerviosos, Hipocondríacos o Histéricos*”, describe la atrofia nerviosa de una paciente de 14 años en la que se observaba energía baja, estilo taciturno, pérdida de apetito y malas digestiones.

En 1860, un médico francés, Louis-Victor Marcé, escribía “*Nota sobre una forma de delirio hipocondríaco consecutivo a las dispepsias*,” donde explicaba que las jóvenes

en el periodo de la pubertad sufrían la convicción delirante de que no podían o no debían comer. Poco después, el clínico Sir William Gull en 1868, denominaría “*apepsia histérica*” al cuadro, apuntando a un estado mental mórbido de base y más tarde lo denominaría *perversión del Yo*. En 1873, Charles Lasègue acabaría acuñando la expresión *anorexia histérica*. Tanto W. Gull como C. Lasègue describieron los síntomas fundamentales del rechazo a la comida: pérdida extrema de peso, amenorrea, estreñimiento y ejercicio intenso. Ambos autores evaluaron la importancia de la familia, tanto en los comienzos de la enfermedad como durante su evolución. En Francia, Jean Martin Charcot, director de la Salpêtrière, fue el introductor, cuasi oficial, de la “parentectomía” -el aislamiento de la paciente respecto de su familia como fórmula terapéutica-.

Fue un internista de la John Hopkins School of Medicine, William Osler quien, en un tratado de medicina general, clásico en su época, divulgaría entre los médicos americanos, “*el más sorprendente y relevante trastorno digestivo de la histeria es la anorexia nerviosa*” (Osler, 1892). Otro médico y neurólogo, Silas Mitchell, una autoridad universal en su época, estudió la *neurastenia*, un trastorno que, descrito minuciosamente, podía superponerse a la anorexia nerviosa.

A partir de mediados del siglo XIX se produce una verdadera revolución conceptual y metodológica acerca de la anorexia. En 1914, un patólogo de la Universidad de Hamburgo, Morris Simmonds, introdujo el concepto de *caquexia hipofisaria*, con su teoría de que la falta de apetito, adelgazamiento, apatía y amenorrea, se deben a una alteración de la hipófisis y no a factores emocionales.

Por otro lado, el psiquiatra francés Pierre Janet unos años más tarde, distinguiría la anorexia primaria de la secundaria, identificándolas como “alteraciones psicológicas profundas”. Sería Janet quien interpretaría todas estas manifestaciones en relación con la sexualidad, con la negativa de estas pacientes a crecer, a ser mujeres y a desarrollarse sexualmente. En esta misma línea en los años 40, los psicoanalistas explicarían la anorexia a través de mecanismos psicodinámicos causados por fantasías orales inconscientes y desde la aversión sexual (Brumberg, 2000).

Al tratarse de una patología psíquica tan ligada al cuerpo, la anorexia se presta a presidir la psicósomática. Así, para Delay (1949) y López Ibor (1950), la anorexia representa la enfermedad psicósomática.

La literatura sobre los trastornos de la conducta alimentaria empieza a hacerse notable a partir de la década de los sesenta: la psiquiatra Hilde Bruch en 1973, habla

de la alteración de la imagen corporal y percepción interoceptiva; la psiquiatra Mara Selvini Palazzoli atribuye el desarrollo de la AN a la emergencia de una sociedad opulenta, orientada hacia el consumo y donde el alimento constituye un elemento susceptible de simbolizar las luchas y conflictos en el medio familiar. Son muchos los autores que hacen sus aportaciones en esta época, centrándose el énfasis en la familia como factor principal de la AN y después en los cambios neuroendocrinos y genéticos como marcadores fisiológicos de vulnerabilidad.

En la actualidad los TCA constituyen el paradigma del modelo multifactorial: factores socioculturales, conductuales, neuroendocrinos, emocionales, cognitivos, somáticos e iatrogénicos y como tales, se estudian dentro del modelo bio-psico-social (Engel, 1977).

En lo que respecta a la Bulimia, esta ha merecido históricamente mucha menos atención, aunque con frecuencia se superponga a la anorexia o forme parte de la misma. De hecho, hasta finales del siglo XIX e inicios del siglo XX, la bulimia sólo ocupaba una pequeña parte de lo publicado sobre los llamados TCA. Tradicionalmente, los atracones sólo merecían atención médica si eran considerados como síntoma de algún otro trastorno. Fue el psiquiatra y profesor Gerald Francis Morris Russell en 1979, quien describió la bulimia nerviosa propiamente dicha y como la conocemos hoy (Russell, 1979).

## 3.2. MODELOS TEÓRICOS DE LOS TCA

Son varios los modelos que han intentado comprender los TCA: el biomédico, el psicosocial, el cultural y más recientemente, el integrador. A pesar de los esfuerzos realizados en cada uno de ellos, ninguno por sí sólo ha conseguido explicar estos trastornos. A continuación se abordan muy brevemente los modelos teóricos más representativos de los TCA.

### 3.2.1. Modelo biomédico

Los que defienden este modelo comprenden y estudian las alteraciones del comportamiento humano a partir de desviaciones en los procesos biológicos -factores genéticos, factores constitucionales y somáticos como los perinatales, el sexo, la edad, etcétera;

y por último los factores metabólicos, bioquímicos, endocrinológicos y neurológicos-, habiendo crecido enormemente la literatura desde 1970 (Adan y Kaye, 2011; Carrasco et al., 2000; de Castro, 2004; Kaye et al., 2009; Phillipou et al., 2014; Trebbau et al., 2011; Uher et al., 2003; Wijbrand et al., 1998; Vaz- Leal et al., 2011; Wagner et al., 2003; etcétera).

Los factores genéticos<sup>1</sup> indican que la heredabilidad en los TCA es comparable a la de la esquizofrenia y el trastorno bipolar: estudios en mellizos estiman entre un 53-83% (Klump et al., 2009); hay áreas en los cromosomas 1, 4 y 10 que albergan genes de riesgo (Kaye et al., 2008); y los opioides endógenos junto con la serotonina parecen encontrarse entre los genes candidatos para la AN (Bergen et al., 2003). Se desconoce si lo que se hereda es un trastorno específico, si son determinados rasgos de personalidad asociados al trastorno o bien una vulnerabilidad general a los trastornos psiquiátricos.

La inanición genera numerosos cambios bioquímicos, algunos de los cuales también se detectan en la depresión, como la hipercortisolemia y no supresión con dexametasona. Los estudios más recientes muestran que los pacientes deprimidos y aquellos con anorexia, presentan una hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que actúa sobre las glándulas adrenales para producir la liberación de cortisol. Generalmente el exceso de cortisol es secundario a situaciones de estrés y miedo, por lo que una tendencia a la hiperreactividad en estas pacientes ante situaciones de estrés y miedo, se piensa que pueda estar en la base de estos trastornos (Molina, 2009).

Por otro lado, cada vez hay una mayor evidencia de que la vulnerabilidad biológica podría ser una susceptibilidad a la disfunción de los sistemas neurotransmisores que regulan el patrón de ingesta. La mayoría de los estudios neurobiológicos se han centrado en la serotonina debido a que el rol de este neurotransmisor, está bien establecido en el control de la ingesta. Los tratamientos que potencian el incremento de la actividad serotoninérgica, provocan sensación de saciedad, mientras que la hipoactividad serotoninérgica incrementa la ingesta de alimentos. En pacientes anoréxicas

---

<sup>1</sup>Los estudios con gemelos sugieren que los factores genéticos específicos son más importantes en la etiopatogenia de la AN que en la de la BN. Las diferencias a nivel de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos son menos marcadas para la BN que para la AN, e incluso en algunos estudios, la diferencia en pacientes bulímicas no llega a ser significativa. La mayor diferencia de concordancia se da en la AN restrictiva. Estos resultados indican que los factores genéticos tienen una menor relevancia en la etiología de la bulimia que en la de la anorexia. En la bulimia habría una predisposición más general al abuso de sustancias, a los trastornos afectivos y a la obesidad.

con bajo peso hay una disminución del metabolito de la serotonina 5-HIAA en el LCR, el cual se normaliza o aumenta por encima de lo normal cuando las pacientes se recuperan<sup>2</sup>. En el caso de la bulimia, el patrón de ingesta podría estar determinado por una hipofunción serotoninérgica y una hiperactividad noradrenérgica.<sup>3</sup>

En los estudios de neuroimagen de análisis estructural y funcional, como se verá más adelante, se encuentran alteraciones en sustancia gris y sustancia blanca, alteraciones en el metabolismo cerebral, alteraciones en los sistemas de neuropéptidos y alteraciones en los neurocircuitos de los TCA (Adan y Kaye, 2011; Wijbrand et al., 1998).

En trabajos sobre la función cognitiva se aprecian dificultades en la función ejecutiva y flexibilidad mental (Tchanturia et al., 2012; Kim et al., 2010), dificultad en la toma de decisiones (Cavedini et al., 2004) y cognición social (Zucker et al., 2007). Además estos déficits parecen ir de la mano de otros como alteraciones en el funcionamiento emocional (Taylor et al., 1996; Treasure, 2012; Sagardoy et al., 2014), que en parte se han relacionado con los trastornos de ansiedad, depresión, trastornos de la personalidad y trastorno obsesivo compulsivo, que con frecuencia preceden o influyen sobre el pronóstico de los TCA (Bulik y Sullivan, 1997b; Pollice et al., 1997).

La pregunta clásica que surge de este modelo es si estas alteraciones son primarias o secundarias a la propia enfermedad. Además son varias las limitaciones a estas teorías centradas en el factor biológico como causa de los TCA: los más críticos exponen que de ser así, en el caso de la anorexia este sería un trastorno incontrolable y sobrevenido y no expuesto a la voluntariedad del paciente. Además, este modelo no alcanza a explicar el porqué se da en mujeres jóvenes y no en hombres con la misma frecuencia; no explica el aumento de incidencia en las últimas décadas, ni el porqué tiende a darse en las clases sociales más altas y en países “desarrollados”.

---

<sup>2</sup>Se ha especulado que, ya que la disminución de 5-HIAA en LCR se asocia con conductas impulsivas, el aumento de 5-HIAA en anoréxicas recuperadas sería un correlato del perfeccionismo y rigidez, características de algunas de estas pacientes previamente al desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, es probable que los síntomas nucleares de la anorexia nerviosa como son los pensamientos obsesivos y la ingesta restrictiva, estén en relación con un aumento de la actividad serotoninérgica.

<sup>3</sup>Además se ha visto que las pacientes bulímicas tienen una respuesta alterada a la colecistocinina (CCK), hormona liberada por el intestino proximal y que tiene importancia en la regulación de la saciedad. Por otro lado, el neuropéptido Y (NPY) aumenta la ingesta y el depósito de grasa cuando se inyecta directamente en hipotálamo; se ha detectado un aumento de éste en LCR de anoréxicas con bajo peso, incluso hasta dos meses después de la recuperación ponderal; es probable que sea un mecanismo compensatorio para estimular la ingesta en respuesta a la restricción, mecanismo que no sería eficaz en pacientes anoréxicas.

### 3.2.2. Modelo psicológico

Destacan los antecedentes de trastornos afectivos familiares y personales, sobre todo en la bulimia nerviosa, los antecedentes de personalidad obsesivo-compulsiva en la anorexia y límite en la bulimia, y rasgos como la baja autoestima y el perfeccionismo en ambos trastornos.

A groso modo este modelo podría dividirse en tres grupos fundamentales, el psicoanalítico, el familiar y el de la psicología social. En los dos primeros, la anorexia se entiende como una respuesta patológica a la crisis del desarrollo de la adolescencia. El rechazo de la comida en el adolescente se interpreta como una lucha hacia la autonomía y la individualización.

Sigmund Freud y más recientemente Hilde Bruch, han dado una explicación psicoanalítica a la anorexia. Freud comprendía a esta como aquellos sujetos que tenían miedo a la edad adulta y a la heterosexualidad. En 1895 escribiría *“la famosa anorexia nervosa de las chicas jóvenes me parece una melancolía donde la sexualidad no está desarrollada”*. Para Freud, la alimentación, como todos los apetitos, son una expresión de la libido y del deseo sexual.

Hilde Bruch (1973), considera que la distorsión de la imagen corporal, así como las disfunciones alimentarias, tienen un carácter simbólico, considerándolas como formas de camuflaje de diversos problemas que por otros medios no han podido resolver. De alguna manera, la anorexia utilizaría el control del propio cuerpo como forma de control de la vida que no puede dominar.

Sería en la década de los 80 cuando se prestara una mayor atención a la interacción de la paciente con anorexia y su familia. De acuerdo con los modelos teóricos familiares, el médico psiquiatra y pediatra argentino Salvador Minuchin, destacado terapeuta familiar, introduce el término de *“familia psicósomática”* como controladora, perfeccionista y no confrontadora, adjetivos que son aplicables asimismo a la hija anoréxica. En este ambiente, el proceso de individualización de la anoréxica quedaría bloqueado. Además, en esta configuración no sólo la paciente tendría anorexia, si no también la familia presentaría la enfermedad.

Algunos autores señalan que en este modelo familiar frecuentemente se encuentra un entorno caracterizado por la sobreprotección, el alto nivel de aspiraciones, la rigidez, la eternización de los conflictos, la tendencia a involucrar al niño en los conflictos

parentales y en general un estilo de relación en el que, al no reconocer los límites individuales, los miembros de la familia no pueden desarrollar un sentimiento de autonomía.

Otro modelo propuesto es el de las adicciones, donde la restricción constituye un comportamiento similar al de la intoxicación o adicción a las drogas -pues se altera el estado psicológico y físico del individuo-, que a largo plazo puede llevar al bienestar asociado a esta conducta, incluso a pesar de la autodestrucción patente que esta supone. La anoréxica, al igual que el alcohólico, niega el problema, contrastando esto con los trastornos neuróticos donde los pacientes exageran la anormalidad de sus síntomas. Los profesores de psiquiatría George I Szmukler y Digby Tantam, conciben a la anorexia como un trastorno de dependencia “adicción a la inanición”.

Estos modelos psicológicos no dan una explicación completa al fenómeno de los TCA, al no explicar la diferencia de incidencia por género, ni el porqué de su mayor incidencia en nuestra sociedad o su aumento en las últimas décadas. Estas preguntas nos llevan al tercer modelo, el cultural.

### **3.2.3. Modelo cultural**

Este es uno de los modelos más extendidos y comentados e indudablemente, el que mejor explicaría el porqué de la mayor incidencia de los TCA en mujeres frente a hombres.

De hecho el incremento en la prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria se ha relacionado de forma repetida con factores socioculturales. Desde la década de los sesenta se ha asistido en la sociedad occidental, al desarrollo progresivo de un modelo idealizado de mujer, en el que atractivo y triunfo social y profesional, pasan de forma ineludible por la delgadez. Los valores estéticos dominantes están determinando que sobre una excesiva preocupación por el peso y la silueta corporales se desarrolle con facilidad una imagen corporal insatisfactoria, que con el tiempo puede adquirir las características de ideación sobrevalorada.

Los autores que defienden esta teoría -como las escritoras feministas Kim Churning, Susie Orbach- y otros, tratan de demostrar cómo estos trastornos son una consecuencia inevitable de una “sociedad misógina”, que rebaja a la mujer devaluando

su experiencia y sus valores, cosificando sus cuerpos. Siguiendo al historiador, psicólogo y filósofo Michel Foucault, otros autores debaten sobre cómo los cuerpos de las mujeres sirven de punto de control de la sociedad. La restricción de la comida en la anorexia serviría como una forma simbólica de interacción. La AN aparecería dibujada como una mujer que protesta contra “el patriarcado”, lo que viene a ser una forma de política feminista (Brumberg, 2000).

En resumen, el modelo cultural ofrece dos explicaciones fundamentales: a) que la AN es un fenómeno creado por la presión y las circunstancias de la vida contemporánea, b) que la enfermedad es impuesta en las mujeres jóvenes (como víctimas) o elegida libremente (como protesta social), sin que intervenga ningún factor biológico o psicológico.

De esta manera, el modelo cultural fracasa en el intento de explicar por qué tantos individuos no desarrollan la enfermedad a pesar de haber estado expuestos a los mismos factores culturales. Aquí es donde la psicología individual, los factores familiares y biológicos jugarían un papel clave.

#### 3.2.4. Modelo integrador

La mayor parte de los modelos actuales sobre los TCA han señalado la importancia de aproximarse al estudio de estas pacientes a partir de un modelo integrador multidisciplinar (Connan et al., 2003; Kaye et al., 2005; Schmidt y Treasure, 2006; Southgate et al., 2005; Treasure, 2007; Treasure et al., 2005). Sin embargo son escasos los estudios que se han centrado en la consideración de la parte menos consciente y los procesos mentales iniciales de la función cerebral en respuesta a las emociones (Hatch et al., 2010).

Un ejemplo de modelo integrador es el de la “adicción a la inanición” (Brumberg, 2000) en el caso de la anorexia<sup>4</sup>. Este modelo explica cómo un joven o una joven empieza a restringir por causas estéticas y sociales relacionadas con el género -la clase, la edad y el estilo de vida-, entrando así en la fase inicial de “reclutamiento”. Muchos de los amigos/amigas actuarían de la misma manera, pues la búsqueda de la delgadez en la cultura contemporánea genera una sensación de sentido de

---

<sup>4</sup>Son varios los expertos que han asociado gran parte del comportamiento de las pacientes con anorexia al observado en los trastornos adictivos, por lo que la anorexia se ha interpretado como “adicción a la inanición” (Luby et al., 1987; Szmukler & Tantam, 1984).

sí mismo. A partir de aquí, la dieta de un individuo se movería a través de un espectro desde lo normal a lo obsesivo y donde otros factores como lo emocional, la personalidad y la fisiología y química personal, jugarían un papel clave. Si además la restricción de comida comienza a utilizarse como forma de control simbólico de los padres o como un modo de llamar la atención (papel emocional de la conducta), este comportamiento podría verse reforzado ante la posibilidad de convertirse en una estrategia eficaz.

Pasado un tiempo en el que el paciente evoluciona hacia el estado de desnutrición, el cuerpo y la mente se acostumbrarían a esta deprivación y se entraría en la segunda fase. En esta, la inanición puede llegar a ser satisfactoria, porque se presenta como liberadora de tensión -análoga al concepto de *“the runners high”* (el “subidón” del corredor)-. Así se produciría un salto de la dieta a la “dependencia de la dieta”, a partir de un sustrato fisiológico y psicológico. Se producirían cambios neuroendocrinos que pasarían a jugar también un papel fundamental, pues el hecho de que muchas AN refieran que son incapaces de comer, pone en evidencia que existen factores biológicos y psicológicos. Obviamente, no todos los que empiezan una dieta desarrollarán una adicción a la misma, pero sí que parece existir una correlación entre el nivel de exposición y la prevalencia de la dependencia.

En este modelo es posible distinguir por tanto dos fases principales, la primera que incluiría el contexto socio-cultural y que corresponde a la fase de reclutamiento del comportamiento adictivo; la segunda que por su parte incluiría factores fisiológicos y psicológicos del individuo, que facilitarían el desarrollo de la misma.



### 3.3. DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS TCA

La clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se ha basado clásicamente en criterios descriptivos, diferenciando:

- Trastornos cuantitativos, que comprenden las anomalías por exceso de ingesta (bulimia y potomanía) y por defecto (rechazo alimentario y anorexia).
- Trastornos cualitativos, o aberraciones alimentarias, que incluirían la pica o alotriofagia, y el mericismo o rumiación.

En el DSM IV (1995) la clasificación de los TCA incluye:

- Anorexia nerviosa: tipo restrictivo y tipo compulsivo/purgativo.
- Bulimia nerviosa: tipo purgativa y tipo no purgativa.
- Trastorno de la conducta alimentaria no especificado: casos parciales atípicos de anorexia nerviosa, casos parciales atípicos de bulimia nerviosa y trastorno compulsivo (Trastorno por atracón).

#### 3.3.1. Criterios diagnósticos de la Anorexia Nerviosa

Tanto la anorexia como la bulimia quedan incluidas en la sección de trastornos de la conducta alimentaría “307” del DSM-IV (DSM-IV, 1994) y “F50” en la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 (Yates, 1989). Sin embargo, muchos autores han mostrado cierto desacuerdo con las condiciones y normas dictadas por estos manuales, ya que la observación clínica revela frecuentemente la transición de uno a otro grupo y la presentación clínica de formas mixtas. Desde 1969, para el diagnóstico de anorexia nerviosa se han desarrollado múltiples normas que pretendían incluir el comportamiento y las características psicopatológicas así como las alteraciones de la función endocrina<sup>5</sup>.

<sup>5</sup>Russell, en 1970 sugirió tres criterios para el diagnóstico de anorexia nerviosa: 1) conducta dirigida a una importante pérdida de peso. 2) psicopatología caracterizada por un mórbido temor a ganar peso. 3) disfunción endocrina, caracterizada por amenorrea en las mujeres y por disminución de la libido en los varones. La necesidad de ajustar, precisar y unificar criterios hizo que la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyeran dentro de sus manuales diagnósticos unos criterios definidos para la AN.

- A. Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal, considerando la edad y la talla (p.ej. pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85 % del esperable, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el periodo de crecimiento, dando como resultado un peso inferior al 85 % del peso esperable).
- 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 corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.
- D. En las mujeres postpuberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos (se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamientos hormonales, p.ej., con la administración de estrógenos).
- Especificar el tipo:
  - Tipo restrictivo: durante el episodio de anorexia nerviosa el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas.
  - Tipo compulsivo-purgativo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo recurre a atracones o purgas (p. ej., provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos y enemas).

A su vez, la OMS en la CIE-10 (O.M.S, 1992) establece las siguientes pautas diagnósticas para la anorexia nerviosa (F50.0). El diagnóstico debe hacerse de manera que estén presentes todas las siguientes alteraciones:

- A. Pérdida significativa de peso (índice de masa corporal o de Quetelet\* de menos de 17.5). Los enfermos prepúberes pueden no experimentar la ganancia de peso propia del crecimiento.
- B. La pérdida de peso está originada por el propio enfermo a través de evitación del consumo de alimentos que cree que "engordan", y por uno o más de uno de los síntomas siguientes: a) vómitos autoprovocados, b) purgas intestinales, c) ejercicio excesivo y d) consumo de fármacos anorexígenos o diuréticos.
- C. Distorsión de la imagen corporal que consiste en una psicopatología específica caracterizada por la persistencia, con el carácter de idea sobrevalorada intrusa, de pavor ante la gordura o la flacidez de las formas corporales, de modo que el enfermo se impone a sí mismo el permanecer por debajo de un límite máximo de peso corporal.

- D. 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 (una excepción aparente la constituye la presencia de sangrado vaginal en mujeres anoréxicas que siguen una terapia hormonal de sustitución, por lo general con anticonceptivos). También pueden presentarse concentraciones altas de hormona de crecimiento (GH), alteraciones del metabolismo periférico de la hormona tiroidea y anomalías en la secreción de la insulina.
- E. Si el inicio es anterior a la pubertad, se retrasa la secuencia de las manifestaciones de la pubertad, o incluso ésta se detiene (cesa el crecimiento, en las mujeres no se desarrollan las mamas y hay amenorrea primaria; en los varones persisten los genitales infantiles). Si se produce una recuperación la pubertad suele completarse, pero la menarquia es tardía.

(\*) Índice de masa corporal de Quetelet (IMC)= peso (Kg)/ altura<sup>2</sup>(m).

### 3.3.2. Criterios diagnósticos de la Bulimia Nerviosa

Este trastorno fue descrito por Russell en 1979, quien además de dar nombre al trastorno, describió las características esenciales de la bulimia nerviosa: a) episodios bulímicos; b) vómitos autoinducidos, abuso de laxantes y/o de diuréticos; c) preocupación por la figura y el peso.

Criterios diagnósticos de la APA para el diagnóstico de Bulimia (307.51):

- A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por:
  1. Ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (p.ej., en un periodo de dos horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un periodo de tiempo similar y en las mismas circunstancias.
  2. Sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (p.ej., sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo).
- B. Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son provocación del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno y ejercicio excesivo.
- C. Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces por semana durante un periodo de tres meses.
- D. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporales.

- E. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.
- Especificar el tipo:
  - Tipo purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo se provoca regularmente el vómito o usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.
  - Tipo no purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo emplea otras conductas compensatorias inapropiadas, como el ayuno o el ejercicio intenso, pero no recurre regularmente a provocarse el vómito ni usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

A su vez, la OMS en la CIE-10 (O.M.S, 1992) establece las siguientes pautas diagnósticas para la bulimia nerviosa (F50.2). El diagnóstico debe hacerse de manera que estén presentes todas las siguientes alteraciones:

- A. Preocupación persistente por la comida, juntamente con un deseo intenso o un sentimiento de compulsión por comer, presentando episodios de polifagia durante los cuales consume grandes cantidades de comida en períodos cortos de tiempo.
- B. El enfermo intenta contrarrestar la repercusión de los atracones en el peso mediante uno o más de los métodos siguientes: vómitos autoprovocados, abuso de laxantes, períodos intercalados de ayuno, consumo de fármacos supresores del apetito o anorexígenos, extractos tiroideos o diuréticos. Si la bulimia se presenta en un enfermo diabético, pueden abandonar su tratamiento con insulina.
- C. La psicopatología consiste en un miedo morboso a engordar y el enfermo/a se fija de forma estricta un dintel de peso muy inferior al que tenía antes de la enfermedad, o a su peso óptimo o sano. Con frecuencia existen antecedentes previos de anorexia nerviosa con un intervalo entre ambos trastornos de varios meses o años. Este episodio precoz puede manifestarse de forma florida o, por el contrario, adoptar una forma menor o larvada, con moderada pérdida de peso o una fase transitoria de amenorrea.

### 3.3.3. Criterios diagnósticos de los TCA inespecíficos o atípicos

Tanto el DSM-IV como la CIE-10, incluyen dentro de la sección de TCA, una categoría para aquellas conductas patológicas de la ingesta que no cumplen los criterios para AN o BN. En el DSM-IV, dichas alteraciones alimentarias se incluyen bajo el epígrafe de "Trastornos de la conducta alimentaria no especificados" (307.50) y algunos ejemplos son los siguientes:

1. En mujeres: se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa, pero las menstruaciones son regulares.
2. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa, excepto que, a pesar de existir una pérdida de peso significativa, el peso del individuo se encuentra dentro de los límites de la normalidad.
3. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la bulimia nerviosa, con la excepción de que los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas aparecen menos de dos veces por semana o durante menos de tres meses.
4. Empleo regular de conductas compensatorias inapropiadas después de ingerir pequeñas cantidades de comida por parte de un individuo de peso normal (p. ej., provocación del vómito después de haber comido dos galletas).
5. Masticar y expulsar, pero no tragar, cantidades importantes de comida.
6. Trastorno compulsivo: se caracteriza por atracones recurrentes en ausencia de la conducta compensatoria inapropiada típica de la bulimia nerviosa.

La CIE-10, a diferencia del DSM-IV, no contempla un sólo apartado para aquellos trastornos que no se ajustan a los criterios exigidos para el diagnóstico de anorexia o bulimia nerviosa, sino que admite dos entidades distintas para incluir dichos trastornos:

- (F50.1) Anorexia nerviosa atípica. Este término debe ser utilizado para los casos en los que faltan una o más de las características de la anorexia nerviosa, como amenorrea, pérdida significativa de peso, pero que por lo demás presenta un cuadro bastante característico. También, pueden incluirse aquí enfermos que tengan todos los síntomas importantes de la anorexia nerviosa, pero en grado leve. Este término no debe utilizarse para trastornos de la conducta alimentaria que se parecen a la anorexia nerviosa pero que son debidos a una etiología somática conocida.
- (F50.3) Bulimia nerviosa atípica. Este término debe ser utilizado para los casos en los que faltan una o más de las características principales de la bulimia nerviosa, pero que por lo demás, presentan un cuadro clínico bastante típico. Los enfermos tienen con frecuencia, un peso normal o incluso superior a lo normal, pero presentan episodios repetidos de ingesta excesiva seguidos de vómitos o purgas. No son raros síndromes parciales acompañados de síntomas depresivos (si estos síntomas satisfacen las pautas de un trastorno depresivo debe hacerse un doble diagnóstico).

### 3.3.4. Criterios diagnósticos para trastorno por atracón (DSM-5 <sup>6</sup>)

- A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por:
  1. Ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (p.ej., en un periodo de dos horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un periodo de tiempo similar y en las mismas circunstancias.
  2. Sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (p.ej., sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo).
  
- B. El atracón se asocia con tres (o más) de los siguientes síntomas:
  1. Más rápido de lo normal.
  2. Hasta sentirse desagradablemente lleno.
  3. Grandes cantidades de comida sin hambre.
  4. Solo, por los sentimientos de vergüenza por lo mucho que se está comiendo.
  5. Sensación de disgusto con uno mismo, depresión, o gran culpabilidad después del atracón.
  
- C. Profundo malestar en relación con el atracón.
  
- D. Los atracones tienen lugar, como promedio, al menos 1 vez por semana durante un periodo de 3 meses.
  
- E. El atracón no se asocia a estrategias compensatorias inadecuadas y no aparecen sólo en el transcurso de una anorexia o una bulimia nerviosa.

\*Especificadores: de remisión y de gravedad (según el número de episodios).

---

<sup>6</sup>El DSM-5 publicado en Abril del 2013 introduce otros cambios para los TCA. En el diagnóstico de AN ya no se requiere el criterio de amenorrea. La justificación para este cambio es que esto ya se excluía en varones y mujeres premenárquicas y postmenopáusicas y porque además no se encontraban diferencias entre las AN que menstrúan y no menstrúan. Por otro lado aumenta la especificidad de los criterios (ej. cambia “preocupación por el peso” y se amplía a “comportamientos dirigidos a la pérdida de peso”). En el diagnóstico de BN cambia el criterio temporal para la definición de atracón: ahora se requiere al menos 1 por semana durante 3 meses. El Trastorno por Atracón se consolida como trastorno dentro de los TCA. Aparecen nuevos diagnósticos “*Trastorno restrictivo/evitativo de la alimentación*”. Algunos trastornos se reubican dentro de esta categoría de TCA, saliendo de la clasificación de los trastornos de la infancia, para poder diagnosticarse también en adultos: *por ejemplo “Trastorno por rumiación y pica”*.

### 3.4. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y TCA

Se han identificado hasta 30 factores de riesgo para el desarrollo de anorexia y bulimia nerviosas (Jacobi et al, 2004). En la anorexia se incluyen complicaciones obstétricas, problemas de la alimentación en la infancia, elevado ejercicio físico, personalidad obsesiva, perfeccionismo y afecto negativo (Pike et al, 2008). En la bulimia los factores de riesgo son similares, pero además se da una mayor frecuencia de obesidad y alcoholismo en la familia, abuso sexual y autoevaluación negativa entre otros (Fairburn et al, 1997). Otros factores de riesgo se superponen con los de la obesidad (Keith et al., 2006; Stice, 2002) y estos incluyen: dieta, exposición a los medios de comunicación, insatisfacción corporal, afecto negativo, y estrés psicosocial (Stice et al., 2005; Connan et al., 2007; Schmidt 1997).

Globalmente el ambiente contribuye a la mayoría de los factores de riesgo y los otros están relacionados con rasgos de la personalidad y afecto. Los factores gen-ambiente y procesos epigenéticos asociados a los TCA, aunque han sido poco estudiados, han sido descritos y se les ha otorgado un papel relevante en el desarrollo de los TCA (Rankinen et al., 2006; J.M de Castro, 2004; Mazzeo y Bulik, 2009). Por lo tanto, los cambios genéticos junto con los factores gen-ambiente y cambios epigenéticos, posiblemente expliquen la heredabilidad de los TCA. En este punto adquieren un papel relevante los antecedentes traumáticos.

El interés por conocer la prevalencia de los antecedentes traumáticos en la infancia y el papel que juegan en la etiología de los trastornos psiquiátricos del adulto ha aumentado notablemente en las últimas décadas. A mediados de los ochenta numerosos estudios consideraban la posible asociación y unión etiológica entre los antecedentes traumáticos (AT) y los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), debido a las características que compartían los TCA con las personas que habían sufrido abuso sexual: baja autoestima, vergüenza y una actitud negativa hacia el cuerpo y la sexualidad (Oppenheimer et al., 1985).

Las perspectivas teóricas sobre cómo estos AT podrían explicar los TCA son varias. Fundamentalmente parece que la presencia de estos AT excederían los mecanismos individuales de afrontamiento, lo cual resultaría en un desamparo que alteraría el sistema psicológico y fisiológico. De esta manera el sistema límbico, clave en el procesamiento y regulación de las emociones, podría verse afectado en cualquier etapa de la vida pero especialmente en esta época de mayor vulnerabilidad, como lo son la

infancia y la adolescencia. Los antecedentes traumáticos podrían dejar literalmente “cicatrices” en el cerebro, lo que afectaría a múltiples sistemas del organismo en desarrollo como el sistema nervioso central (SNC) y autónomo (SNA), el sistema inmune y el cardiovascular.

El abuso sexual en la infancia podría tener como consecuencia un estilo de afrontamiento de tipo disociativo (Perry et al., 1995), que eventualmente se manifestaría con síntomas bulímicos; podría ser el resultado de una baja autoestima, de odio hacia sí mismo, que llevara al paciente a castigarse a través del propio cuerpo; o podrían crear sentimientos de descontrol sobre la propia vida, lo que le provocaría la necesidad de ejercer el control a través de la inanición (Kearney-Cooke y Striegel-Moore, 1994).

Entre los estudios prospectivos realizados en este campo, el grupo de Johnson (Johnson et al., 2002) utilizó una muestra de 782 madres y sus hijos, que fueron entrevistadas durante la infancia, adolescencia y comienzo de la edad adulta de los hijos. Dentro de las que presentaban TCA, un 25 % tenía antecedentes de negligencia física y un 27 % de abuso sexual. Otros problemas en la alimentación o en el peso (obesidad, dietas estrictas, vómitos autoinducidos, etcétera), se asociaron con deficiencias tanto en la relación padre-hijo (afectividad, dedicación, comunicación), como en el nivel de concienciación cultural, conductual y económico familiar. Este estudio sugiere que un comportamiento maladaptativo paterno podría tener un papel más importante que el de la madre en el desarrollo de TCA en los hijos, a pesar de que la mayor parte de la literatura teórica se ha centrado en la relación madre-hija (Hirsch, 1994). Estos hallazgos parecen tener consistencia con investigaciones previas, que sugieren cómo dichas carencias (Wonderlich et al., 1996; Kendler et al., 1995) y un alto control (Wonderlich et al., 1996), se asocian con el desarrollo de TCA en los hijos.

Los estudios retrospectivos realizados en muestras clínicas, lanzan valores de antecedentes traumáticos que van desde el 7 % al 70 %. Se observa una prevalencia similar a la de otras patologías psiquiátricas (Steiger y Zanko, 1990; Folsom et al., 1993; Welch y Fairburn 1994), aunque mayor que la observada en la población general (Steiger y Zanko 1990; Deep et al., 1999). Con respecto a los antecedentes de abuso sexual en la infancia, muchos consideran que constituyen un factor de vulnerabilidad para los trastornos psiquiátricos en general y no para los TCA en particular (Welch y Fairburn, 1994; Vize y Cooper, 1995). Un estudio reciente (Romans et al.,

2001) examina por qué algunas mujeres con historia de abuso sexual en la infancia desarrollan un TCA, mientras que otras desarrollan depresión y ansiedad o no presentan secuelas psicológicas. Se advirtió que la menarquía a una corta edad y la alta sobreprotección paterna, incrementaban el riesgo de desarrollar un TCA en las mujeres que habían experimentado abuso sexual, emergiendo estos como factores de riesgo. Se concluye que las mujeres con antecedentes de abuso sexual en la infancia podrían ser especialmente vulnerables a desarrollar estos trastornos.

Por otro lado, y dada la elevada comorbilidad de los TCA con los trastornos de la personalidad (especialmente con el trastorno límite de la personalidad) y la evidencia disponible acerca de la contribución del maltrato infantil en ciertas formas de psicopatología como en el TLP, la existencia de abusos en los TCA se ha asociado a una mayor comorbilidad con este y con síntomas disociativos (Miller et al., 1993; Gleaves y Eberenz 1994; Waller, 1994; Everill y Waller 1995; Vanderlinden y Vandereycken, 1997). La disociación con síntomas somatomorfos, mostraba una particular fuerza de unión con la presencia de comportamientos bulímicos característicos (ejercicio excesivo, abuso de laxantes, uso de anorexígenos, abuso de diuréticos) y con actitudes bulímicas (Waller et al., 2003). Otro grupo (Favaro et al., 1998), no encontró relación entre el abuso físico y sexual y los síntomas disociativos en los TCA, lo que indicaba que el predictor más importante de una historia de abuso previo, es la aparición de comportamientos autodestructivos.

Los estudios realizados en muestras no clínicas señalan una prevalencia de abuso sexual que oscila alrededor del 20 %. La mayoría de los estudios coinciden en que la presencia de este tipo de abuso se relaciona con la existencia de síntomas bulímicos (Bayley y Gibbson, 1989; Smolak y Levine 1990; Hastings y Kern 1994; Wonderlich, Wilsnack et al. 1996; Wonderlich, Crosby et al., 2001)<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> Además, parecen existir diferencias cuando el que lleva a cabo la agresión sexual, es un miembro de la familia o cuando no lo es. De tal manera, que si la acción la lleva a cabo un familiar, provocaría más fácilmente un TCA severo (47 %) frente a las mujeres que no tuviesen historia de abuso sexual (21 %) o las que sólo hubieran sufrido estos excesos por alguien no perteneciente al ámbito familiar (36 %). Otros investigadores (Baldo et al., 1996; Rayworth et al., 2004) encuentran que las mujeres con abuso físico en la infancia, tienen el doble de posibilidades de sufrir síntomas de trastornos alimentarios subclínicos o de cumplir criterios para un TCA; las que han sufrido abuso físico y sexual durante la infancia tienen tres veces más posibilidades de desarrollar síntomas y cumplir criterios de TCA. Otros grupos (Schaaf y McCanne, 1994; Kinzl et al., 1994), no encuentran esta relación entre el abuso y TCA, aunque sí lo relacionan con distintos tipos de psicopatología. Estudios realizados en niños (Wonderlich et al., 2000), muestran que los que han sufrido abuso tienen mayores niveles de insatisfacción con el peso y más comportamientos de dieta y purga. Además estos niños frente a los sanos, experimentan menos apetito cuando se sienten emocionalmente contrariados.

En rasgos generales, los AT parecen asociarse con una mayor gravedad del trastorno alimentario y con la existencia de más síntomas bulímicos (Lacey, 1990; Waller, 1992; Waller et al., 1993; Gleaves y Eberenz, 1994; Waller et al., 1994; Everill y Waller 1995; Backholm et al., 2013). Sin embargo, otros autores (Wonderlich et al., 1997; Favaro et al., 1998) indican que el abuso sexual se asocia con trastornos bulímicos antes que con anorexia nerviosa restrictiva, pero no parece estar asociado con la severidad del trastorno. Además, los TCA que tienen antecedentes de abuso sexual, presentan niveles de percepción de control personal menores.

### 3.4.1. Antecedentes traumáticos y anorexia nerviosa

Son varios los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de la anorexia sin que resulte fácil establecer la diferencia entre los que son específicos y los que constituyen factores de riesgo para todos los trastornos alimentarios o todos los trastornos psiquiátricos en general.

En lo que respecta a la historia de exposición a eventos y circunstancias adversas, algunos autores encuentran que las pacientes anoréxicas adolescentes tienen mayores puntuaciones en eventos vitales negativos que las sanas y más eventos vitales negativos en relación con los padres que pacientes psiquiátricos de otras categorías diagnósticas (Horesh et al., 1995; Gowers et al., 1996). En un estudio realizado con 100 pacientes diagnosticadas de AN y valoradas en dos ocasiones por dos psiquiatras distintos, se encuentra una asociación entre las pacientes que refieren abuso sexual y los comportamientos de purga (Waller et al., 1993). Otros postulan dos tipos de comportamientos autoperjudiciales en la anorexia nerviosa -impulsivos y compulsivos (Favaro y Santonastaso, 2000)-, y cómo la existencia de abuso sexual en la infancia y la ansiedad parecen predecir la presencia de comportamientos autoperjudiciales impulsivos, mientras que la obsesividad y la edad predicen la de compulsivos.

En cuanto a la prevalencia de abuso sexual, cuando se analiza la AN como grupo, esta varía entre un 21-37 % (Deep et al., 1999). Cuando se hace por subtipos (ANr y ANcp), la AN restrictiva presenta un prevalencia de abuso sexual del 10 %, mientras que el abuso físico es del 23 % (Vanderlinden y Vandereycken, 1997) y las ANcp presentan una prevalencia de abuso sexual en torno al 25 %. La prevalencia de abuso sexual en la BN varía entre un 7- 58 % (Miller et al., 1993). Este valor es superior al encontrado en la AN, tanto como grupo como considerada en sus dos subtipos.

Por tanto, aunque algunos autores han señalado la posibilidad de que el abuso sexual infantil pueda ser un factor de riesgo relevante para el desarrollo de la anorexia, esta relación no ha sido constatada en otros estudios (Schmidt et al., 1997). Por último, la presencia de personalidad límite y de abusos sexuales, parece no asociarse con la AN restrictiva pero sí con la anorexia compulsivo-purgativa y con la BN, (Waller, 1993).

### 3.4.2. Antecedentes traumáticos y bulimia nerviosa

La literatura disponible en este grupo de TCA es muy extensa. Sin embargo, un grupo que realizó una revisión de los principales estudios existentes hasta ese momento, concluye que la evidencia disponible para apoyar la hipótesis del abuso sexual en la infancia como factor de riesgo en el desarrollo de bulimia nerviosa, no es lo suficientemente consistente en relación con problemas metodológicos de la mayoría de los estudios: 1) no disponer de grupo control o grupos control inadecuados, 2) definición insatisfactoria de abuso sexual, 3) pobre evaluación del abuso sexual y 4) falta de definición en la relación temporal, entre el comienzo del TCA y el abuso.

Otros trabajos que han tenido en cuenta estas limitaciones, sugieren que el abuso sexual es un factor de riesgo para los trastornos psiquiátricos en general (incluida la BN) en mujeres, al comienzo de la edad adulta (Welch y Fairburn, 1994) y en un trabajo más reciente realizado con pacientes bulímicas, se vio que el trauma infantil se asociaba con distintos aspectos de la psicopatología relacionada con la bulimia como las purgas y el comportamiento autodestructivo (Wonderlich, 2007).

La prevalencia de abuso sexual en la bulimia varía entre un 7- 58% (Miller et al., 1993) y los mayores valores parecen encontrarse en la bulimia multiimpulsiva (Deep et al., 1999), observándose que la bulimia nerviosa con comorbilidad de abuso de sustancias presenta una frecuencia mayor y una historia de abuso sexual más severa. Díaz Marsá y colaboradores, encontraron que las pacientes con bulimia presentaban una hiperrespuesta al test de la Dexametasona frente a los controles y a la ANr (similar a lo encontrado en pacientes TLP), que a su vez se correlacionaba con los AT en la infancia (Díaz-Marsá et al., 2007). Además el subtipo purgativo, parece distinguirse del no purgativo por una mayor tasa de abuso sexual (Garfinkel et al., 1996). Otro estudio (Matsunaga et al., 1999) trata de ver las diferencias psicopatológicas entre pacientes con BN en remisión (al menos un año), con o sin historia de

abuso físico y sexual, encontrando que las BN con historia de abuso tienen una psicopatología general más severa y problemas alimentarios, así como tienden a recibir los diagnósticos, a lo largo de la vida, de TEPT y dependencia de sustancias. Esto sugiere que las experiencias de abuso podrían asociarse con alguna psicopatología de la BN, particularmente la relacionada con la ansiedad y la dependencia de sustancias y con patología de los TCA más severo.

En resumen, la mayor parte de los estudios de antecedentes traumáticos en TCA apuntan a una asociación entre historia de trauma y los trastornos alimentarios, principalmente aquellos que incluyen conductas de atracón y purga y menos con las conductas restrictivas. Aunque no está claro el papel que estos antecedentes ejercen en la etiología de los TCA, es posible que actúen como precipitadores y perpetuantes de estos trastornos. El conocimiento disponible hoy en día entre las interacciones genética-ambiente, indican que hasta un 0,5 - 0,8 de la varianza de los TCA, viene explicado por la genética independientemente del subtipo de TCA. Teniendo en cuenta esto, los AT actuarían como “gatillo” de una cascada de eventos en el cerebro que se asociarían con pensamientos, sentimientos, emociones y comportamientos, así como con sintomatología de ansiedad, depresión y disociación. En otras palabras, las experiencias traumáticas desbordarían los recursos internos (neurobiológicos) y externos (psicosociales) de la persona, de tal manera que se produciría un fracaso en la integración de estas experiencias. Por otro lado, los comportamientos que típicamente se han asociado, como la evitación, los atracones, las purgas y el abuso de sustancias, representarían intentos de evitar pensamientos y recuerdos relacionados con el trauma, así como intentos de reducir el *arousal* (excitación) emocional.

### 3.5. PERSONALIDAD Y TCA

La personalidad abarca las cualidades disposicionales que guían el comportamiento y adaptación al medio, de las cuales aproximadamente la mitad, se explican por factores genéticos. O lo que es lo mismo, el temperamento se corresponde con las formas de responder al medio ambiente determinadas genéticamente y que, en combinación con la experiencia, constituyen la base para el posterior desarrollo de los rasgos de personalidad (Kim, 2009). Uno de los retos es la dificultad de desentrañar los rasgos de personalidad que están presentes de manera premórbida (rasgo), frente a los que son consecuencia de haber tenido TCA (estado). Este dilema no es sin embargo único del campo de los TCA (Kendler et al., 1993).

Los datos actuales apoyan la posibilidad de que el neuroticismo y el perfeccionismo supongan factores de riesgo de TCA. El perfeccionismo y el trastorno de la personalidad obsesivo compulsivo relacionado, también pueden compartir una causa común con la AN. La impulsividad, labilidad y estilo dramático, se han relacionado con las BN. La elevada evitación del daño y baja autodirección, también caracterizan a todos los TCA, aunque se necesitan más datos para confirmar su papel como factores de riesgo. La combinación de estos rasgos, pueden disminuir la capacidad para hacer frente a los eventos estresantes de la vida (Adan y Kaye, 2011) .

La importancia de la personalidad en los trastornos alimentarios, radica en su potencial implicación en el desarrollo y mantenimiento de los mismos, por lo que la investigación se ha intensificado en los últimos años con tres objetivos fundamentales:

- 1) Conocer su implicación en la génesis del trastorno.
- 2) Averiguar su repercusión sobre la respuesta al tratamiento.
- 3) Determinar el pronóstico y permitir la detección de adolescentes con riesgo de iniciar estas enfermedades.

Esto resulta difícil porque la relación entre los TCA y los trastornos de la personalidad (TP) es muy compleja. La alteración de la personalidad podría considerarse como un factor que predispone, una complicación, una influencia patoplástica o entidad independiente del trastorno alimentario. Sin embargo, la ausencia de estudios

prospectivos a largo plazo, no ha permitido todavía resolver esta incógnita. Otra limitación importante son los aspectos metodológicos y la ausencia de criterios operativos mantenidos (DSM III, DSM III-R, DSM IV, CIE-10).

Los estudios transversales de la personalidad y el temperamento de individuos con TCA son numerosos, haciendo referencia comúnmente a rasgos como el perfeccionismo, neuroticismo, evitación del daño, impulsividad, así como a los trastornos obsesivo compulsivo (TOC) y límite de la personalidad (TLP) (Cassin y von Ranson, 2005; Molina, 2011). Sin embargo, la investigación transversal tiene limitaciones importantes en comparación con la potencialmente compleja relación entre los TCA y los diversos temperamentos y rasgos de personalidad. A pesar de los desafíos inherentes a la realización de investigaciones prospectivas en esta población, son varios los estudios que se han hecho sobre los rasgos de personalidad y temperamento, que pueden constituir factores de riesgo para los TCA. Así, el neuroticismo y emocionalidad negativa, se han convertido en probables factores de riesgo (Bulik et al., 2006; Cervera et al., 2003; Killen et al., 1996; Stice 2002; Lilienfeld et al., 2006).

En los estudios prospectivos más extensos que se han hecho en anorexia nerviosa, con una muestra poblacional de gemelos suecos, se encontró que el neuroticismo constituía un fuerte predictor del desarrollo posterior de la anorexia nerviosa (Bulik et al., 2006). Además del neuroticismo, otro rasgo de la personalidad moderadamente heredable ha sido el perfeccionismo, del cual se piensa que puede predecir el desarrollo de TCA (Tozzi et al., 2004; Wade y Bulik 2007; Fairburn 1997, 1998). Asimismo se ha encontrado que el perfeccionismo persiste tras la recuperación (Stein et al., 2002) y se ha sugerido que de la interacción entre el perfeccionismo y otros factores de riesgo, puede generarse la vulnerabilidad al desarrollo de un TCA. En concreto, se ha demostrado que la interacción entre perfeccionismo, peso percibido y autoestima, pueden predecir prospectivamente el desarrollo de síntomas bulímicos en mujeres jóvenes (Bardone-Cone et al., 2006) y es probable que contribuya también al mantenimiento del trastorno una vez establecido (Santonastaso, 1999). De hecho, niveles más bajos de perfeccionismo se han asociado a una mejor respuesta al tratamiento y mejor recuperación (Anderluch, 2003).

Por otro lado, a pesar de que la desnutrición y la psicopatología propia del trastorno alimentario pueden constituir un sesgo en la valoración de los trastornos de personalidad, no todas las investigaciones llevadas a cabo en este sentido encuentran que estos factores sean determinantes en los resultados obtenidos. Algunos estudios

permiten suponer que la alteración de la personalidad, no es tan sólo una consecuencia del trastorno de la alimentación, sino que se encuentra presente desde antes (Loranger et al., 1991; Sohlberg y Strober 1994), aunque por el momento no existen conclusiones definitivas a este respecto, dada la existencia de resultados que avalan la mejoría paralela entre la sintomatología propia del trastorno alimentario y la del trastorno de personalidad (Herzog et al., 1992).

### COMORBILIDAD CON TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

En lo que se refiere a la comorbilidad con trastornos de la personalidad (TP), el interés en la personalidad de los TCA se ha centrado en la dimensión impulsividad-compulsividad del trastorno bulímico. La impulsividad sería entonces compartida con algunos trastornos de la personalidad como el TLP, pudiendo reflejar una fisiopatología común en los sistemas de neurotransmisión. Por el contrario, la obsesión por la delgadez, las conductas restrictivas y el rechazo a la alimentación observada en las pacientes con AN, pudiera constituir un signo de compulsividad, compartido con otros trastornos de personalidad encuadrados en el polo opuesto del espectro de los sistemas de neurotransmisión.

A pesar de que los trastornos de personalidad aparecen de forma relativamente frecuente, la proporción de individuos afectados varía de manera significativa entre unos estudios y otros (Wonderlich y Swift 1990; Skodol et al., 1993), quizás por las limitaciones metodológicas, a pesar de lo cual se han podido obtener algunas conclusiones válidas. De esta forma, se estima que la presencia de alteraciones de la personalidad en pacientes con conducta alimentaria anómala oscila entre un 53 y un 93% (Gartner et al., 1989; Yager et al., 1989; Zancarini et al., 1990; Herzog et al., 1992; Skodol et al., 1993), pudiendo estimarse una media de un 59% y variando ésta en función de que se trate de pacientes ingresados (74%) o ambulatorios (54%). Además la manifestación simultánea de más de un TP se da con mayor frecuencia en la población general y estaría principalmente incrementada en las pacientes bulímicas con historia previa de AN o con clínica mixta, o AN tipo compulsivo/purgativo o BN del DSM IV (Herzog et al., 1992; Braun et al., 1994).

La comorbilidad de los TCA parece que se da sobre todo con los trastornos de la personalidad histriónico, límite y dependiente. Algunos autores piensan que el TLP

está en relación con patología afectiva más que con la conducta bulímica (Gartner et al., 1989; Wonderlich et al., 1990).

Al mismo tiempo, los pacientes con trastornos del eje II suelen presentar de manera simultánea otro trastorno del eje I junto al TCA, llegando a aparecer tasas de comorbilidad en algunos estudios de hasta un 91-93 % (Braun et al., 1994). Se conoce que aproximadamente el 73 % de las pacientes con ANr, el 82 % de las ANcp y un 60 % de las BN, presentan otro diagnóstico en el eje I (Herzog et al., 1992), siendo los más asociados los afectivos como la depresión mayor y el abuso de sustancias (Herzog et al., 1992; Verkes et al., 1996).

En cuanto a las implicaciones clínicas, los pacientes con TCA que presentan comorbilidad con TP, no suelen diferir de los pacientes sin TP en lo que respecta a la historia del peso y de atracones, aunque sí parece existir relación con una mayor duración de la enfermedad y con un mayor número de conductas de purga. Más específicamente el trastorno límite, se ha asociado con una afectividad más alterada, con mayor índice de gestos suicidas y parasuicidas, con mayor grado de disfunción familiar y con mayores probabilidades de hospitalización (Wonderlich et al., 1994), así como con el curso negativo de los trastornos alimentarios (Rosenvinge y Mouland 1990; Wonderlich et al., 1994).

Dado el posible efecto cronificante de los trastornos de personalidad, su abordaje parece fundamental para lograr una buena evolución clínica (Wonderlich y Swift, 1990) y unos niveles de funcionamiento global satisfactorios (Herzog et al., 1992). Se sabe que la presencia de trastornos de personalidad, especialmente del grupo B (dramáticos-emotivos), constituyen un factor negativo en cuanto al abordaje psicoterapéutico, reduciendo la efectividad de las intervenciones de orientación cognitiva y conductual. En lo que respecta al tratamiento psicofarmacológico, los resultados son altamente dispares (Wonderlich et al., 1994).

### **3.5.1. Personalidad y anorexia**

Las pacientes con anorexia podrían caracterizarse por una personalidad obsesiva, perfeccionista, hipercontroladora, evitadora del riesgo, tendente a la introversión, a las relaciones interpersonales pobres, baja autoestima, ascetismo e hipermoralidad. Por tanto, la preocupación por el cuerpo y el peso, podría ser considerado como un

factor más movilizado por esa personalidad de base perfeccionista e hipercontroladora.

Strober (1980) las define como obsesivas, socialmente inhibidas, rígidas, meticulosas, perfeccionistas y dependientes (Strober, 1980). En nuestro medio Chinchilla Moreno las describe como desinteresadas, con escaso tiempo de ocio por su elevado sentido de la responsabilidad y del deber, ambiciosas pero sin intereses definidos, con inadecuada vivencia de su rol sexual, espirituales y coquetas (Chinchilla, 1994). En comparación con las ANr, las anoréxicas de tipo compulsivo/purgativo tienen mayores probabilidades de presentar problemas de control de impulsos, de abusar del alcohol u otras drogas, de manifestar mayor labilidad emocional y actividad sexual (APA, 1994).

Hallazgos de estudios recientes en pacientes con antecedentes de AN en remisión estable, han permitido identificar la personalidad de estas pacientes con niveles elevados de inhibición y evitación del riesgo, restricción de la expresión de las emociones, de la iniciativa y alto grado de conformidad; sugiriendo así, que estos rasgos son propios de la AN y no el producto de la desnutrición (Casper, 1990, Strober, 1980). Otros autores consideran estos rasgos la secuela de la enfermedad<sup>8</sup> (Wonderlich et al., 1994).

Fundamentándose en el modelo psicobiológico de la personalidad de Cloninger, algunos autores consideran que las anoréxicas restrictivas típicas, poseen rasgos de personalidad de baja búsqueda de novedades ("novelty seeking"), alta evitación del peligro ("harm avoidance") y alta dependencia del refuerzo ("reward dependence") (Strober, 1980), constituyendo todos ellos factores con suficiente evidencia hereditaria y constitucional. Otros encuentran en la anorexia nerviosa una baja búsqueda de novedades, una alta evitación del peligro y una alta persistencia ("temperamento tipo obsesivo") (Fassino et al., 2002). Por otra parte, las pacientes anoréxicas con trastorno de personalidad comórbido, muestran niveles más altos de evitación del peligro y niveles más bajos de autosuficiencia. Un análisis de los cluster basado en los resultados del TCI, identifica un subgrupo de pacientes caracterizado por una baja búsqueda de novedades, cooperatividad, autosuficiencia y una alta evitación del

---

<sup>8</sup> Los rasgos de la personalidad parecen agravarse con la desnutrición, lo cual se acentuaría por los mecanismos de recompensa (liberación de dopamina y endorfinas), generando cierta confusión en la diferenciación de aquellos rasgos estables, propios del carácter y aquellos fenómenos agudos, secundarios a la pérdida de peso. El deporte y la restricción alimentaria actuarían por esta misma vía y se perpetuarían por el modelo de las adicciones.

peligro. Este cluster incluía la mayoría de los trastornos de personalidad de tipo evitativo, ansioso o dependiente. La valoración de las dimensiones de personalidad, era capaz de predecir el tipo de trastorno de personalidad en una muestra de anoréxicas (Karwautz et al., 2003).

A pesar de la existencia de estas características prototípicas de la personalidad en la AN, se pueden encontrar importantes diferencias en el grado de funcionamiento, identificándose tres tipos de personalidad entre las pacientes AN (Wonderlich et al., 1994):

- I) Funcionamiento medianamente obsesivo, sin trastorno severo de personalidad.
- II) Socialmente evitativo con características más neuróticas.
- III) Funcionamiento severamente alterado caracterizado por alto grado de disforia, impulsividad y baja tolerancia a la frustración.

En la comorbilidad con TP, las anoréxicas cumplen criterios para algún trastorno de la personalidad entre el 23 y 80 % de los casos (Wonderlich y Swift, 1990; Herzog et al., 1992). De forma concordante con los estudios de rasgos de personalidad, las pacientes ANcp presentan trastornos de personalidad más severos y generalmente del grupo B (dramático-emotivos) mientras que las anoréxicas restrictivas tienden a recibir diagnósticos del grupo C (ansioso-temerosos) (Kennedy et al., 1990). En lo que respecta a los trastornos del grupo C, el más común parece ser el trastorno por evitación (14-16 %), seguido del trastorno por dependencia (5-10 %) y del trastorno obsesivo-compulsivo (6-7 %) (Wonderlich y Swift 1990; Skodol et al., 1993).

Entre los trastornos del grupo B, el trastorno límite parece ser el más frecuente en las pacientes del espectro compulsivo-purgativo, tanto anoréxicas como bulímicas (Loranger et al., 1991; Herzog et al., 1992). Algunos autores atribuyen la alta incidencia de trastorno borderline al solapamiento entre la sintomatología propia de este trastorno y del comportamiento bulímico, constituyendo un ejemplo de ello los atracones. No obstante, se ha observado que excluyendo los atracones como criterio del trastorno límite, el diagnóstico se mantiene (Herzog et al., 1992).

### 3.5.2. Personalidad y bulimia

La multitud de escalas de personalidad utilizadas, coinciden en definir a las bulímicas como personas impulsivas, con elevada sensibilidad interpersonal, baja

autoestima y tendencia a tomar decisiones rápidas y actuar de forma impredecible, poco meditada y en definitiva, poco controlada (Newton et al., 1993). La utilización del *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) en diferentes estudios, arroja siempre un perfil de personalidad asociado con un pobre control de impulsos<sup>9</sup>, depresión crónica, conductas de “*acting-out*” y disminuida tolerancia a la frustración (Wonderlich et al., 1994).

Díaz-Marsa y colaboradores encuentran que las pacientes bulímicas, presentan puntuaciones significativamente altas en la dimensión de búsqueda de novedades (apoyando la hipótesis de una mayor relación entre la bulimia nerviosa y las dimensiones más impulsivas) y puntuaciones significativamente menores que las pacientes con anorexia en la dimensión persistencia del TCI de Cloninger. Esta dimensión se ubicaría en el polo opuesto de la impulsividad y conduciría al individuo a persistir en su conducta (Díaz-Marsá, 2000).

Un estudio reciente (Vervae et al., 2004), encuentra que las diferencias de personalidad son más marcadas entre las AN restrictivas y las bulímicas, mientras que las características de las AN compulsivo-purgativas son similares a las de las bulímicas. Las pacientes con BN muestran puntuaciones más altas en la dimensión búsqueda de novedades y en las subescalas de “excitabilidad exploratoria”, “impulsividad” y “extravagancia”, una puntuación más baja en la de autosuficiencia, en comparación con las AN restrictivas. Las pacientes que presentan atracones/conductas de purga, muestran puntuaciones más bajas en autosuficiencia que las que nunca han presentado esas conductas.

Por último, un estudio que utiliza el TCI (Cloninger et al., 1993) en pacientes bulímicas, encuentra que en el 63% de las que tenían algún trastorno de personalidad, presentaban mayor psicopatología e insatisfacción corporal, mayor abuso de laxantes y puntuaciones más elevadas en la escala de evitación del peligro (*harm avoidance*), y menores en la de autosuficiencia (*self-directedness*). Estos autores concluyen que

---

<sup>9</sup>La impulsividad, ya sea considerada como una dimensión independiente o incluida en los conceptos de búsqueda de novedades o extroversión, constituye el hallazgo diferenciador más consistente descrito en anoréxicas y bulímicas. Siguiendo el modelo de personalidad de Cloninger en las pacientes bulímicas, se obtienen elevadas puntuaciones en las dimensiones de búsqueda de novedades y dependencia del refuerzo (Brewerton et al., 1993). El elevado grado de comorbilidad entre la bulimia y el abuso de sustancias y de alcohol, la cleptomanía y una cierta promiscuidad sexual, sustenta también la relación de la impulsividad con este trastorno (Fahy y Eisler, 1993). No obstante, algunos autores consideran que la asociación de este tipo de conductas impulsivas viene determinada por la existencia de un trastorno límite de la personalidad de base (Koepp et al., 1993).

la valoración de la autosuficiencia puede ser útil en el diagnóstico diferencial de trastornos de personalidad asociados y de psicopatología más grave en las pacientes bulímicas (Bulik et al., 1995).

La variabilidad dentro del grupo de pacientes bulímicas, como ocurre en las pacientes con anorexia es una constante, observándose elevadas tasas de otros trastornos de personalidad como el trastorno obsesivo-compulsivo o el evitativo (Gartner et al., 1989; Yager et al., 1989; Herzog et al., 1992), aunque estos de manera menos característica que en la AN.

La relación entre el trastorno límite y los TCA (especialmente las BN), ha sido fuente de importante debate y de hallazgos dispares: múltiples estudios han puesto de manifiesto una fuerte asociación entre la bulimia nerviosa y el trastorno límite (Gartner et al., 1989; Kennedy et al., 1990; Zinarini et al., 1990; Herzog et al., 1992; Wonderlich et al., 1994) con una diversidad de tasas encontradas, entre un 2% y un 57%, en las que influye principalmente la variabilidad en la metodología y en los instrumentos utilizados, así como el desacuerdo en la conceptualización del trastorno límite. Para algunos autores, son los trastornos depresivos asociados los que se malinterpretan como trastorno límite (Piran et al., 1988) y para otros, la bulimia es conceptualmente confundida con el TLP por la sintomatología bulímica que puede remedar este trastorno. Esta idea se encuentra apoyada en hallazgos que revelan la mejoría del TLP con terapias breves y focalizadas en los síntomas bulímicos, mejoría que no sería posible si este fuera independiente de la sintomatología aguda (Wonderlich et al., 1994). Sin embargo, como ya se ha comentado, se ha observado que excluyendo los atracones como criterio del TLP, el diagnóstico se mantiene (Herzog et al., 1992).

A modo de resumen, se observa que la mayoría de los datos apuntan a que los síntomas agudos de los individuos bulímicos, reproducen una fenocopia inestable del trastorno límite de la personalidad, que es altamente relacionable con el estado agudo de la enfermedad y fácilmente abordable con el tratamiento. Existiría además otro grupo de pacientes bulímicos con un trastorno límite de la personalidad, en los que la sintomatología bulímica formaría parte de un patrón de conducta crónico y de una inestabilidad emocional patente.

### 3.6. IMPULSIVIDAD Y TCA

Existe una amplia variedad de definiciones de impulsividad<sup>10</sup>, pero podría considerarse como un rasgo de personalidad que hace referencia a la dificultad de control del pensamiento y de la conducta (Montalbán et al., 2008) y acciones que han sido escasamente planificadas, prematuramente expresadas a pesar de los riesgos o las consecuencias negativas que pueden derivarse de la misma. También podría definirse como actos prematuros sin reflexión previa. En los TCA la impulsividad aparece fundamentalmente en formas de conductas de “descontrol alimentario”.

Algunos autores actualmente comparten la teoría del continuum en los TCA, la cual considera que estos síndromes no constituyen categorías, sino fragmentos de una misma secuencia que se iniciaría en la dieta no patológica, extendiéndose hasta los TCA y la obesidad; una vez iniciada la restricción alimentaria, podría desarrollarse una sucesión sintomatológica progresiva y variada en cuyo sustrato se hallaría el conflicto entre las necesidades nutricionales, control de los impulsos y autoestima (Montalbán et al., 2008).

En los últimos años ha aumentado el interés por una visión dimensional de la impulsividad y una mayor delimitación del espectro impulsivo-compulsivo. En ambas conductas existe una evidente dificultad para resistir a realizar un acto potencialmente dañino, y aumenta el nivel de ansiedad previo a la conducta y a un alivio de la tensión cuando esta se realiza.

La impulsividad considerada como un rasgo independiente de la personalidad o incluida en los conceptos de “búsqueda de novedades” de Cloninger o “extroversión” de Eysenck, es el hallazgo diferenciador descrito con mayor frecuencia entre la AN y las BN. Desde el punto de vista clínico, el rasgo impulsivo en los TCA podría explicar la diferente evolución de las pacientes tras el mantenimiento de una dieta; debutando en unos casos con una anorexia nerviosa (supuestamente con baja impulsividad) y en otros con una bulimia nerviosa (supuestamente con elevada impulsividad)<sup>11</sup>. En

---

<sup>10</sup>Las primeras descripciones clínicas de la impulsividad se remontan a Pinel y Esquirol (1838) que acuñan los términos “impulso instintivo” y “monomanía instintiva” para describir determinadas conductas llevadas a término sin un motivo aparente, fruto de un impulso irresistible. Más recientemente surge la noción de impulsividad como dimensión de la conducta o como componente de la personalidad. En 1980, la cleptomanía, la piromanía y el juego patológico se incorporan a la nomenclatura del DSM-III cuando surge por primera vez la sección de “Trastornos del control de los impulsos no clasificados en otros apartados”

<sup>11</sup>El espectro impulsivo-compulsivo incluiría un grupo de trastornos con dificultades comunes

el primer caso, las anoréxicas son capaces de reprimir y controlar la sensación de hambre; mientras que por el contrario, en las pacientes bulímicas aparece la conducta de ingesta bulímica y el recurso al vómito u otras conductas similares de control de peso.

En un contexto global, la impulsividad está relacionada con la bulimia y con la psicopatología general. En un estudio realizado con pacientes bulímicas (Peñas-Lledo et al., 2002), se ha encontrado que la psicopatología general estaba asociada a conductas impulsivas internamente dirigidas (p.ej. autolesiones); mientras que la patología bulímica, se ligaba específicamente a la impulsividad dirigida hacia el exterior (p. ej. robo). Estos hallazgos indicarían que la impulsividad asociada a la bulimia en pacientes con TCA, no es simplemente el resultado de la asociación de la bulimia a la psicopatología que estas mujeres presentan. Otros trabajos, muestran en general puntuaciones mayores en impulsividad, en los pacientes con bulimia frente a los pacientes con anorexia (Fahy y Eisler, 1993; Waxman, 2009).

Otro estudio reciente (Fischer et al., 2003), encuentra que la impulsividad medida como una falta de planificación, no tiene relación con los síntomas bulímicos, aunque la “urgencia”, es decir, la tendencia a actuar de forma precipitada cuando se experimenta un afecto negativo, parece correlacionarse de forma positiva con los síntomas bulímicos.

Se sabe que las pacientes bulímicas, presentan de forma frecuente y característica, comorbilidad con conductas impulsivas tales como intentos de suicidio, autoagresiones, abuso de sustancias y de alcohol, promiscuidad y cleptomanía (Newton et al., 1993; Welch y Fairburn 1996; Haug et al., 2001). La presencia de estas conductas que habitualmente se relacionan con alteraciones en el control de impulsos, ha suscitado un creciente interés, con el objeto de desentrañar la relación existente entre ellas y los trastornos alimentarios.

Las diferencias encontradas entre anoréxicas y bulímicas respecto a la impulsividad, parecen seguir un patrón más estable, observándose en la totalidad de las investigaciones una menor impulsividad en la anorexia respecto a la bulimia. De Silva y

---

en el control de la conducta. En el extremo compulsivo se incluirían trastornos caracterizados por la evitación del peligro, aversión al riesgo y ansiedad anticipatoria, como el TOC, el Síndrome de Guilles de la Tourette, la anorexia nerviosa, etcétera. Por otra parte, en el extremo de la impulsividad, predominarían las conductas de búsqueda de riesgo, déficit en la evitación del peligro y poca ansiedad anticipatoria, como en los trastornos de la personalidad antisocial y límite, los trastornos el control de impulsos, el consumo de tóxicos, la bulimia nerviosa, etcétera.

Eysenck (1987) mostraron que las pacientes bulímicas, presentaban puntuaciones más altas respecto a las anoréxicas restrictivas, en la subescala de psicoticismo del Cuestionario de Personalidad Eysenck (*Eysenck Personality Questionnaire*) (De Silva y Eysenck, 1987), subescala en la que la impulsividad constituye uno de los elementos de más peso.

En otro estudio (Diaz-Marsa et al., 2000), las pacientes con TCA obtenían puntuaciones significativamente más elevadas que los controles, en la escala de impulsividad de Barrat y Cuestionario de Personalidad de Karolinska, en la escala de agresividad de Brown-Goodwin y en la de autocontrol de la Universidad de Columbia. En conjunto, estos resultados sugerirían que las bulímicas eran significativamente más impulsivas que las pacientes anoréxicas, mientras que estas últimas no se diferenciaban significativamente de los controles.

Es importante señalar a su vez, que un porcentaje no despreciable de anoréxicas (28 % aproximadamente), presenta comportamientos impulsivos respecto al 51 % de las bulímicas (Fahy y Eisler, 1993). No obstante de ellas, son las anoréxicas compulsivo-purgativas, es decir las que presentan síntomas bulímicos, las que más específicamente presentan este tipo de conductas.

Los hallazgos de laboratorio<sup>12</sup> encontrados en trastornos del control de impulsos y en trastornos alimentarios, permiten reforzar la hipótesis de una etiología común entre ambos y especialmente con los trastornos bulímicos. En los trastornos del control de impulsos, diferentes pruebas biológicas han puesto de manifiesto la existencia de una disfunción de la actividad serotoninérgica. En este sentido, se ha encontrado una disminución de la actividad MAO plaquetaria (Carrasco et al., 1994), del 5-HIAA en LCR (Linnoila et al., 1989) y de la captación de serotonina plaquetaria (Stanley et al., 1982), así como una respuesta aplanada de la prolactina, tras la administración de fenfluramina o de agonistas directos de los receptores 5-HT, como el agonista 5-HT<sub>1</sub> m-clorofenilpiperacina (Hollander et al., 1990). Muchos de estos hallazgos que

---

<sup>12</sup>Desde la década de 1970, numerosos trabajos han intentado hallar las bases neurobiológicas subyacentes a la conducta impulsiva. Aunque la serotonina ha sido el neurotransmisor más repetidamente implicado en la impulsividad, se han multiplicado los estudios que tratan de comprender los neurocircuitos que subyacen a la misma. Así se ha hablado de neuroanatomía de la impulsividad donde la inhibición de la respuesta necesaria para el adecuado control conductual se ha asociado en individuos no impulsivos, a la activación de la corteza orbitofrontal, la circunvolución temporal superior, la corteza cingular anterior, el lóbulo parietal inferior y la corteza prefrontal dorsolateral del hemisferio derecho. Por el contrario, en pacientes impulsivos con dependencia de alcohol y otros tóxicos, la inhibición de la respuesta se asocia a una menor activación de la corteza prefrontal que en los pacientes no impulsivos (Montalbán et al., 2008).

sugieren la posibilidad de una disminución de la función serotoninérgica, han sido encontrados a su vez en la BN. De modo que existiría un solapamiento, no sólo de algunas características clínicas sino también biológicas, que permitirían sustentar la posibilidad de una etiología compartida en los trastornos de la conducta alimentaria y en los trastornos del control de impulsos.

## 3.7. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LAS EMOCIONES

### 3.7.1. Introducción a las emociones

El interés por el campo de las emociones data de la Antigüedad: grandes filósofos como Platón o Aristóteles plantearon teorías sobre las emociones; durante la Edad Media las pasiones adquirieron un carácter negativo pues se identificaban con la enfermedad del alma y el origen de los pecados, frente a el componente virtuoso de la mente y la razón; a finales del siglo XVIII con la influencia de Rousseau, empezó a germinar una visión más optimista sobre la naturaleza humana y las emociones; durante el siglo XIX el estudio de la emoción fue profundizando en aspectos más biopsicológicos y en 1872 Darwin publicó la obra más importante de las emociones hasta la fecha *“La Expresión de las Emociones en el Hombre y en los Animales”*. Desde ese momento, el interés de los investigadores se orientó a la localización y análisis de las estructuras biológicas implicadas en la emoción<sup>13</sup>.

Autores como Fridja o Buck proponen modelos comprensivos que integran motivación, emoción y cognición y recientemente casi todas las teorías generales sobre las emociones consideran la íntima relación entre emoción, cognición y conducta, así como su vinculación a múltiples mecanismos neurológicos muchas veces superpuestos, que los sustentan (Kolb, 2005, de Neurowikipedia).

Se está por tanto poniendo gran énfasis en la integración de los diferentes niveles de análisis resultando de esta manera fundamental atender tanto a los procesos neurobiológicos como a los procesos cognitivos y psicológicos que de ellos emergen. Todo ello teniendo presente la bidireccionalidad entre lo estructural y lo funcional, entre lo orgánico y lo psicológico, que se influyen y modifican mutuamente, al ser dos instancias inseparables de un mismo sistema.

---

<sup>13</sup>Otro de los pioneros fue William James, al resaltar el papel de las respuestas periféricas (autónomas y motoras) en la constitución de las experiencias emocionales (James, 1884), perspectiva que guarda una estrecha relación con la hipótesis del marcador somático propuesta actualmente por Damasio. A lo largo del siglo XX proliferan diferentes teorías sobre los diferentes aspectos de los fenómenos emocionales. Autores como Cannon y Bard con sus teorías centralistas ponen el énfasis en la activación del sistema nervioso central más que en el periférico, proponiendo que tanto la experiencia emocional como las reacciones fisiológicas son acontecimientos simultáneos que surgen del tálamo. Todo esto se sigue de propuestas distintas que van desde los enfoques psicoanalistas, hasta los cognitivos y conductuales que también abordan el tema de las emociones desde distintas perspectivas.

Se revisan a continuación las principales funciones de las emociones y algunas ideas clave sobre el procesamiento de las mismas:

Las emociones, según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, se definen como una alteración del ánimo intensa y pasajera, agradable o penosa, que va acompañada de cierta conmoción somática. Hace referencia por tanto al componente neurofisiológico, expresivo y motor<sup>14</sup>.

Las emociones son estados complejos en los que intervienen distintos componentes: fisiológicos (involucran cambios en la actividad del sistema nervioso central y autónomo, así como cambios neuroendocrinos y neuromoduladores), cognitivos (procesamiento de la información a nivel consciente e inconsciente, que influye en nuestra cognición y vivencia subjetiva de los acontecimientos) y conductuales (expresiones faciales, movimientos corporales, tono de voz, volumen, ritmo, etc). A su vez las respuestas específicas dependerán de las características del sujeto (temperamento, estado de ánimo, personalidad, objetivos, expectativas, etc). Entre sus funciones<sup>15</sup> principales se encuentran: la de dirigir nuestra atención, facilitar la memoria, permitir la organización del comportamiento y el desarrollo del comportamiento moral y ético, dirigir el acercamiento o evitación social y facilitar la adaptación fundamentalmente. Por otro lado, si las emociones aparecen disreguladas, pueden producir síntomas de ansiedad y depresión.

Se han descrito seis clases fundamentales de emociones - felicidad, sorpresa, miedo, tristeza, asco e ira-, y otras tantas consideradas secundarias y propias de los seres sociales -vergüenza, celos, culpa y orgullo-. Una de las principales formas de expresión y más ubicua, es a través de la expresión facial. Paul Ekman, psicólogo y profesor emérito de la Universidad de California, pionero en el estudio de las emociones y la expresión facial de las mismas, ha desarrollado el sistema de codificación facial (*Facial Action Coding System*, FACS) (Ekman, 1979). Numerosas investigaciones realizadas por Paul Ekman y otros investigadores, demuestran que

---

<sup>14</sup>A diferencia de las emociones, los *sentimientos* constituirían la parte de estas reacciones emocionales que se somete a reflexión consciente y a la que se les asigna una etiqueta convencional, un nombre. Los afectos serían estados compuestos por los tres dominios fisiológico, cognitivo y conductual así como por las representaciones mentales de los estados emocionales interrelacionados con el recuerdo de experiencias del pasado que dan un significado personal a los estados emocionales actuales (Schwartz, 1987; Sifneos, 1988; en Taylor et al., 1997)

<sup>15</sup>Para Darwin (1872), las emociones son fundamentales para la supervivencia del individuo. Se han mantenido a lo largo del proceso evolutivo de los seres humanos como animales y nos apoyamos en ellas en la toma de decisiones rápidas o complejas

el reconocimiento facial de las emociones es transcultural, existiendo una elevada tasa de consenso, en las diferentes culturas, sobre lo que caracteriza a cada una de las emociones. Estas son una fuente muy importante de información en la dirección de nuestro comportamiento y nuestras interacciones sociales (ej. intuición), influyendo en el razonamiento y en la toma de decisiones.

Uno de los hechos más característicos de la emoción humana es que ante similares acontecimientos, las personas presentamos variabilidad en relación con la cualidad e intensidad de nuestras reacciones emocionales y en la disposición para mostrar diferentes formas de humor. Para designar estas diferencias individuales, se ha utilizado el término de *estilo afectivo*<sup>16</sup> (Davidson, 2003, 2004), para referirse a aspectos específicos de la valencia emocional, tanto de la reactividad emocional específica ante una respuesta afectiva, como a las disposiciones o estados de ánimo (humor).

La utilización de las técnicas de neuroimagen, ha hecho posible investigar la relación entre las estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento afectivo (córtex prefrontal y amígdala) y su relación con el estilo afectivo. Utilizando PET se ha estudiado la conexión entre diferencias individuales en el metabolismo de la glucosa en amígdala (en condición de descanso) y la disposición para el afecto negativo, encontrándose que los sujetos con un metabolismo mayor en la amígdala derecha, autoinformaban mediante la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS), mayor afecto negativo<sup>17</sup>.

## REGULACIÓN Y DISREGULACIÓN EMOCIONAL

Según Gross (1999) la Regulación Emocional (RE) se refiere a que “aquellos procesos por los cuales las personas ejercemos una influencia sobre las emociones que tenemos, sobre cuándo las tenemos, y sobre cómo las experimentamos y las expresamos” (Gross, 1999). En un rango más amplio, otros autores ven la RE como el

---

<sup>16</sup>El término incluye además diferentes parámetros que pueden ser medidos objetivamente: umbral de la respuesta, magnitud de la respuesta, latencia del pico de respuesta, función de recuperación de la respuesta y duración de la respuesta. Los últimos 3 parámetros se refieren a diferentes aspectos de la cronometría afectiva o curso temporal de la respuesta emocional.

<sup>17</sup>Se han realizado diversos estudios del reflejo de sobresalto de una respuesta emocional con valencia específica mediante el uso de imágenes IAPS (Lang y Bradley, 1995; Sutton et al., 1997), que han examinado la relación entre las diferencias individuales encontradas en la activación asimétrica del córtex prefrontal y el reflejo de sobresalto. Los resultados apuntaron a que las diferencias individuales son asociadas con el curso temporal de la respuesta afectiva, concretamente con la recuperación que sigue al episodio emocional.

proceso de equipar a los sujetos con unas herramientas con las que responder de manera flexible, a las demandas del ambiente que les rodea (Campos y Barret, 1989; Thompson, 1994). Pero esto sólo correspondería a una cara de la moneda, porque la RE se puede conceptualizar desde el punto de vista de la capacidad adaptativa o desadaptativa. Este punto es clave ya que muchas conductas problemáticas como el consumo de tóxicos o conductas autolesivas se están conceptualizando como estrategias disfuncionales de la regulación (de Hervás y Vázquez, 2006).

De acuerdo con Thompson, la RE corresponde a *“los procesos extrínsecos e intrínsecos responsables de la monitorización, evaluación y modificación de las reacciones emocionales, especialmente los aspectos de intensidad y temporalidad, para llevar a cabo los objetivos de uno”*. Según esta definición, los trastornos límite de la personalidad (TLP) también podrían funcionar bien, por ejemplo, si el objetivo es aliviar el sentimiento de vacío, hacerse daño sería una técnica eficiente. Desde el punto de vista de Thompson (1994), la emoción puede estimular o minar el funcionamiento efectivo y entiende los procesos de RE como importantes, porque llevan a la emoción a apoyar estrategias adaptativas y organizadas. Esta es principalmente una visión funcional, porque se describe el papel efectivo de la respuesta emocional como la que facilita respuestas emocionales “flexibles” (más que estereotipadas), en respuesta a una situación dada (más que rígidas) y estimuladoras de función (más que hiperactivadoras o hipoactivadoras) y debe cambiar rápidamente y eficazmente (Thompson, 1994).

En este sentido, algunos autores expresan la regulación afectiva como el equilibrio entre dos extremos; por un lado, el polo de la disregulación afectiva que daría lugar a una excesiva labilidad emocional o a una inercia afectiva desmesurada (de Hervás y Vázquez, 2006); y por otro lado, el polo del excesivo autocontrol emocional que ahogaría la experiencia del afecto (Taylor et al, 1997). Es curioso ver cómo la investigación muestra que ambos polos están relacionados, ya que un excesivo autocontrol emocional aparece asociado a elevados niveles de ansiedad, reactividad emocional y depresión entre otros resultados (Taylor et al., 1997).

Es por tanto importante definir la contraparte disfuncional de la regulación afectiva: la *disregulación afectiva*, que podría ser enunciada como la presencia de un déficit en la activación o efectividad de ciertas estrategias de regulación ante estados afectivos negativos (Hervás y Vázquez, 2003).

Los individuos que autoinforman mayor disposición para el afecto negativo y que

muestran mayor reactividad a los acontecimientos emocionales, es más probable que sean aquellos que tienen dificultad para regular el afecto negativo y concretamente para modular su intensidad, una vez que se ha activado (Davidson, 2000). Además, tales diferencias individuales, pueden reflejar una vulnerabilidad a la psicopatología de tal manera que, ciertas alteraciones del humor y trastornos de ansiedad, pueden estar asociadas con un fracaso en desactivar de forma rápida una respuesta emocional o que un inicio anormal de la respuesta, pueda afectar a su regulación (Davidson, 2003).

### RASGOS DE PERSONALIDAD Y REGULACIÓN EMOCIONAL

Los determinantes psicológicos individuales como pueden ser los rasgos de la personalidad, ejercen un papel importante en la respuesta emocional y algunos de ellos ya han sido investigados. Por ejemplo, los rasgos de personalidad como extroversión y neuroticismo, se asocian de manera importante con experiencias emocionales positivas y negativas respectivamente (Costa y McCrae, 1980, 1991; Eysenck, 1990). Los individuos que presentan un alto grado de extroversión -tendencia a ser optimista y a disfrutar del contacto social-, refieren más emociones positivas en el día a día que aquellos menos extrovertidos (Costa y McCrae, 1980). Los individuos que muestran un alto grado de neuroticismo -tendencia a preocuparse, a la ansiedad o a ser aprensivo- refieren más emociones negativas en el día a día que los individuos menos neuróticos (Costa y McCrae, 1980). Diversos autores han hipotetizado que esta similitud en la estructura dimensional de la personalidad y la emoción, es debida a un sustrato neurológico común, donde los rasgos de la personalidad moderarían el procesamiento emocional de los estímulos (Canli et al., 2001, 2002).

### IMPLICACIONES PARA LA SALUD MENTAL

Estudios realizados sobre alexitimia, un constructo centrado en los déficit de procesamiento emocional (Taylor et al., 1997), demuestran una presencia de elevados niveles de alexitimia, en sujetos con trastorno de pánico cuando son comparados con sujetos que presentan fobia social o un TOC (Parker et al., 1993 de Hervás y Vázquez, 2006). También se han encontrado déficits similares en sujetos con trastornos de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post-traumático, anorexia, bulimia o depresión (Hervás y Vázquez, 2006).

### 3.7.2. Neuroanatomía de las emociones

El conocimiento sobre los procesos emocionales y las estructuras cerebrales implicadas, es cada vez más profundo gracias a las nuevas técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen que proporcionan gran cantidad de datos sobre el funcionamiento tanto normal como patológico de estos fenómenos (Feldman y Wager, 2006).

El primero en hablar del “cerebro emocional” fue Paul Broca con lo que denominó “Lóbulo Límbico”, comprendiendo las estructuras del giro cingulado, giro subcalloso giro parahipocámpico y la formación del hipocampo. Más adelante, James Papez (1937), basándose en la experiencia clínica, propuso su conocido circuito neuronal con el que intentaba explicar cómo interactúan procesos subcorticales (principalmente hipotalámicos, que mediarían las respuestas autónomas) y corticales (principalmente cingulados, que mediarían la experiencia emocional consciente y las acciones complejas) para producir respuestas y experiencias emocionales coordinadas

No obstante, al que se atribuye el acuñamiento del término “sistema límbico” es a Paul Mac Lean, quien lo puso en contexto a través de la explicación evolutiva de la mente y el comportamiento que proporcionaron Mac Lean (1949) e Isaacson (1982), donde exponían cómo el neocórtex es una especialización mamaria. Procesos como el pensamiento, razonamiento, memoria y capacidad de resolución de problemas, fueron atribuidos al neocórtex y no a las más antiguas estructuras cerebrales profundas. Dado que estos procesos se daban en los mamíferos más desarrollados como los primates, se asoció a estos. En contraposición, el paleocerebelo y las estructuras subcorticales como los ganglios basales y el sistema límbico, se relacionaron con los aspectos evolutivos más primitivos de la vida mental y del comportamiento, nuestras emociones. Esta visión daba lugar a la comprensión de los procesos cognitivos como una función del neocórtex y a las emociones como una función del sistema límbico. Pero el esquema del sistema límbico como único sustrato organizador de las emociones resulta insuficiente pues en los últimos años se ha visto que otras estructuras corticales se encuentran implicadas en la emoción, como es la corteza prefrontal (encargada de la integración de la información sensorial y emocional crítica para la toma de decisiones y la conducta social adaptativa, así como para la interpretación, expresión y modulación de las emociones). Asimismo, estudios realizados con pacientes con daño cerebral adquirido y de neuroimagen funcional en sujetos normales, muestran que tanto la amígdala como la corteza prefrontal, se encuentran implicadas en la conducta emocional de uno u otro modo. De hecho, las lesiones en

el lóbulo frontal conllevan una dificultad en el procesamiento emocional, dificultad en el razonamiento social, toma de decisiones y en la conducta (apareciendo esta como inadecuada).

De las estructuras subcorticales, la amígdala es la que más se ha relacionado de un modo consistente con la emoción, tanto en animales como en humanos (LeDoux, 1993). Sobre todo en la reacción de miedo (Davidson, 2000; Murphy et al., 2003; Maestu et al., 2008). Esta, junto con los ganglios basales (GB), asociados principalmente con el estímulo de recompensa, están siempre en marcha y con carácter ubicuo. Estos núcleos a su vez forman parte de los circuitos fronto-subcorticales encontrándose bajo el control del Córtex Prefrontal (CPF).

En esta tesis, partimos de la idea más amplia del sistema límbico, no como una región única y localizada en el cerebro profundo, sino como parte de un circuito interconectado que alcanza zonas del cerebro medio e incluso del córtex (prefrontal).

### **3.7.3. Desarrollo evolutivo del cerebro emocional**

En la década de los 70, el médico y neurocientífico Paul MacLean, en un intento de explicar los fenómenos emocionales y sus mecanismos cerebrales asociados, desarrolló el concepto de sistema límbico y propuso un esquema de estructuración cerebral que contemplase los distintos niveles de complejidad que poseen estos procesos: es la conocida como hipótesis del “cerebro triple o cerebro triuno” (ver imagen 1). Dicha hipótesis, de carácter evolucionista, se basa en la idea de que el cerebro de los mamíferos superiores actuales (entre los que nos encontramos los humanos), ha experimentado una serie de cambios progresivos en los que se han ido englobando las configuraciones cerebrales específicas de los antepasados comunes desde los que se presupone fueron evolucionando. De esta manera, el autor propuso la existencia de una estructuración cerebral compuesta por tres superestructuras o cerebros que, organizados jerárquicamente, conformarían nuestro cerebro actual.

En este contexto podemos decir que existen varias estructuras subcorticales en el cerebro y que durante la evolución, estas estructuras subcorticales se desarrollaron antes que la corteza y, durante millones de años, guiaron los comportamientos complejos de diversos organismos. En un cerebro acortical filogenéticamente antiguo, pueden identificarse dos conjuntos de estructuras: el tálamo y los ganglios basales.

En una etapa temprana de la evolución, el sistema nervioso central se dividió en dos mitades laterales, por lo que cada una de las estructuras cerebrales consistía en un par de mitades gemelas: izquierda y derecha (Goldberg, 2002).

Los ganglios basales incluyen a los núcleos caudado, putamen y globo pálido. En el cerebro precortical, estas estructuras eran fundamentales para la iniciación de acciones y el control de los movimientos. En el cerebro mamífero evolucionado, los GB están bajo un control particularmente estrecho de los lóbulos frontales y trabajan en colaboración con ellos. De hecho, la colaboración es tan estrecha, que algunos consideran a los núcleos caudados como parte de los lóbulos frontales mayores (Goldberg, 2002). También se valora como uno de los GB a una estructura denominada la amígdala, aunque tiene una función algo diferente. La amígdala regula aquellas interacciones del organismo con el mundo externo, que son cruciales para la supervivencia del individuo y la especie: las decisiones sobre atacar o escapar, copular o no, comer o no (Goldberg, 2002).

Siguiendo la teoría evolutiva, en una etapa muy tardía de la evolución cortical, tuvieron lugar dos desarrollos importantes: la emergencia del lenguaje y un rápido ascenso de las funciones ejecutivas. Estas últimas emergen como el puesto de mando del cerebro, en la porción delantera del lóbulo frontal, la corteza prefrontal. Los lóbulos frontales experimentaron una expansión explosiva en la etapa final de la evolución. Por su elevada conectividad con el resto del cerebro ha sido descrito como el “director de orquesta” (Goldberg, 2002), pues son capaces de coordinar e integrar el trabajo de todas las demás estructuras cerebrales<sup>18</sup>.

El desarrollo del conocimiento del cerebro evolutivo ha ido también de la mano del estudio del vínculo y el apego en la infancia como factores cruciales en el desarrollo del CPF<sup>19</sup>, como exponen David Wallin (2007) y Allan Schore (1996) en sus trabajos.

---

<sup>18</sup> Huhglings Jackson a finales del siglo XIX, hacía mención a la singularidad del córtex prefrontal, en cuanto que parece contener el mapa de la corteza entera. Por otro lado, esta extraordinaria conectividad, también pone a los lóbulos frontales en un riesgo concreto de enfermedad.

<sup>19</sup> Entre las distintas funciones que se le han atribuido a los lóbulos frontales, parece encontrarse la supuesta “sede” de la moralidad, la ética y la madurez social (Anderson et al., 1999; Goldberg, 2002; López-Ibor, 201; Moll et al., 2002). Hace no tanto tiempo, estas funciones eran atribuidas al alma. Actualmente son varios los investigadores de distintos campos (psiquiatría, neurología, psicología, filosofía, etcétera), los que se interesan por esta región. Michael Posner, decano de la psicología cognitiva norteamericana, relaciona los lóbulos frontales con un papel en el desarrollo social regulando la angustia (Posner, 1989); Antonio Damasio, neurólogo y divulgador científico en el estudio de las emociones, otorga un papel crucial a las distintas regiones del CPF en el procesamiento de las emociones y el comportamiento humano (Damasio, 2010; Damasio, 2005); E.

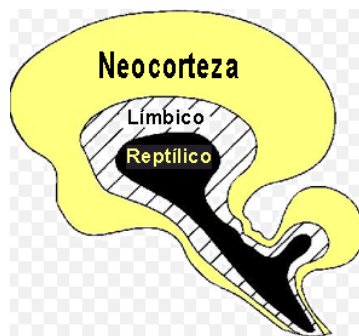


Figura 1: “Cerebro triuno”,

*Propuesto por Paul MacLean para explicar los rastros de la evolución en la estructura del cerebro humano. Obtenida de:*

*<http://rosmiriscastillo.blogspot.com.es/2009/06/cerebro-triuno-e-inteligencia-emocional.html>*

---

Goldberg resalta la importancia del CPF como la clave del “cerebro ejecutivo” (Goldberg, 2002); autores del campo de la filosofía han hablado de manera directa o indirecta de estos lóbulos como núcleo central de la conciencia y la ética, observándose así cómo la propia Filosofía se apoya actualmente en el modelo neurocientífico: esto se puede ver en obras tan interesantes como las de George Ainslie, psiquiatra y psicólogo (Ainslie, 2001); los filósofos Patricia Churchland y su marido Paul Churchland (Churchland 1989, 1999); Daniel Dennet filósofo de la ciencia (Dennet, 1992) y Daniel Kahneman, psicólogo y premio nóbel de economía (Kahneman, 2003), entre otros.

### 3.7.4. Regiones cerebrales implicadas en las emociones

#### AMÍGDALA

La amígdala juega un papel central en las reacciones emocionales básicas e implementa respuestas rápidas e inconscientes, poco precisas pero eficaces, que la han erigido como un núcleo generador de adaptaciones a corto plazo vitales para la supervivencia del organismo. Esta estructura está formada por un conjunto de varios núcleos que tradicionalmente se agrupan en tres: 1) núcleos corticomediales, 2) núcleos basolaterales, y 3) núcleo central. Su lesión se ha relacionado con la disminución del miedo (alteraciones conducta), hipersexualidad y alteraciones de la conducta alimentaria (síndrome de *Klüver-Bucy*). La conexión del núcleo central con el hipotálamo y el tronco cerebral, contribuye a conformar nuestra respuesta autónoma y endocrina ante un estímulo fóbico. Se ha visto que lesiones amigdalares en los humanos, pueden producir déficits en el reconocimiento de expresiones faciales de miedo (Morris et al., 1998).

De hecho la mayor parte de los estudios le confieren un papel clave en la determinación de la valencia emocional del estímulo y especialmente en lo que hace referencia a la emoción de miedo (Murphy et al., 2003; Phan et al., 2002). Esta estructura se encarga de dar significación afectiva a los acontecimientos sensoriales a los que nos vemos expuestos.

La información acerca de la identidad de un estímulo puede alcanzar la amígdala a través de dos vías. Las aferencias sensoriales llegan primero hasta el tálamo y desde aquí siguen un doble curso. Por una parte, tras un procesamiento rápido y poco elaborado, son transmitidas directamente al complejo amigdalino. Por otra, se remiten al córtex sensorial correspondiente (auditivo, visual, etc), y una vez procesadas allí de forma más minuciosa, siguen el camino hacia la amígdala. En ambos casos la información recalca en primer lugar en el núcleo lateral de la amígdala y desde allí es procesada por el resto de los núcleos amigdalinos, para finalmente, hacer estación en el núcleo central. Este núcleo a través de sus conexiones con el hipotálamo y tronco cerebral, contribuye a conformar nuestra respuesta autónoma y endocrina ante un estímulo fóbico. Además, gracias a sus proyecciones sobre las áreas corticales de asociación (córtex orbitofrontal y la circunvolución de cíngulo principalmente), favorece la percepción consciente de la emoción de miedo.

De este modo, la vía tálamo-amigdalina procesa de forma rápida una representación burda del estímulo potencialmente amenazante, evaluando su valencia afectiva y produciendo, cuando resulta oportuno, una respuesta emocional inmediata e involuntaria (pre-atencional). Por otra parte, la vía tálamo-córtico-amigdalina resulta más lenta, en tanto que implica un análisis consciente (proceso controlado) del estímulo amenazante en el córtex cerebral. A este nivel, la evaluación del valor afectivo del estímulo, implica la activación de redes asociativas de memoria, en las que se hallan codificadas experiencias fóbicas pretéritas. Esta red asociativa da soporte a un esquema conceptual o prototipo fóbico en el que se incluye información sobre: I) Las características del estímulo fóbico y del contexto en el que se da. II) El patrón de respuesta (conductual, visceral y sómica) asociada a él.

La activación de este prototipo fóbico por un estímulo amenazante permitiría la valoración consciente de dicho estímulo y, en su caso, la activación de una respuesta emocional también mediatizada por la amígdala y determinada por las experiencias de cada persona.

El complejo amigdalino no es sólo clave en la adquisición de nuevos miedos (aprendidos), sino también con relación al miedo incondicionado (innato). Por otra parte, los estudios con animales muestran que la amígdala también se activa ante estímulos positivos y apetitivos (Hamann y Mao, 2002) que tienen un carácter novedoso o resultan relativamente familiares. En ratas sometidas a un paradigma de condicionamiento apetitivo, las conexiones entre la amígdala y determinadas áreas de los ganglios basales (el estriado ventral), resultan clave en el aprendizaje de la asociación entre un estímulo neutral y uno de índole apetitiva (Everitt y Robbins, 1992). Asimismo, en estudios con neuroimagen funcional, se ha observado una activación amigdalina tras la presentación de diferentes tipos de estímulos placenteros, con valor de refuerzo positivo (Hamann et al., 2002; Hommer et al., 2003). No obstante, ésta no parece ser una de las principales funciones de la amígdala. De hecho, aunque esta estructura es capaz de recordar la asociación entre la aparición de un estímulo reforzado y la respuesta fisiológica asociada a él, otras áreas cerebrales (estriado ventral y medial, córtex frontal orbital), parecen tener mayor relevancia que ella en la percepción de estímulos que han adquirido ya valor de refuerzo positivo (Maestu, et al., 2008).

Aunque la amígdala desempeña un papel crítico en el señalamiento afectivo y el recuerdo implícito de los acontecimientos aversivos, la respuesta habitual de miedo

requiere también del concurso de otras estructuras como el hipocampo y el cortex prefrontal que modularán la expresión de estas memorias una vez aprendidas<sup>20</sup>.

### **GANGLIOS BASALES:**

La función de los Ganglios Basales (GB) ha estado tradicionalmente centrada en las funciones motoras, sin embargo, la investigación reciente muestra múltiples circuitos que los conectan con el resto del cerebro (Utter y Basso, 2008) y tienen una amplia variedad de funciones que incluyen los procesos afectivos.

Son 5 núcleos en total: caudado, putamen, pálido, subtalámico y sustancia negra. Los dos primeros, que constituyen lo que se ha denominado núcleo estriado, parecen ser los más implicados en la esfera emocional (Maestú et al., 2008). Otra subdivisión de los ganglios basales consiste en lo que tradicionalmente se ha denominado el estriado ventral, (que contiene al núcleo accumbens) y el estriado dorsal (que incluye al caudado y al putamen). De esta manera, el estriado recibe aferencias importantes del cortex motor (Utter y Basso, 2008) y participan en múltiples circuitos en los que conectan con los lóbulos frontales y con otras estructuras implicadas en el procesamiento de la experiencia emocional como por ejemplo con el CPF (Cavada et al., 2000; Kelley et al., 1982; Dray, 1980), la ínsula (Calder et al., 2001) y la amígdala (Emery et al., 2001). Además, una mayoría de neuronas dopaminérgicas proyectan en el estriado (Björklund y Dunnett, 2007), siendo los niveles de dopamina (DA) un factor clave en la modulación de los procesos emocionales (Sevy et al., 2006).

---

<sup>20</sup>En los humanos, el hipocampo es necesario para el establecimiento de las memorias declarativas o explícitas. Entre este tipo de recuerdo se almacena también la memoria emocional elaborada por el complejo amigdalino. Ahora bien, el sistema declarativo almacena el contenido emocional de la experiencia como un hecho frío, carente de su componente afectivo (aunque una vez evocado es capaz de activar, vía amígdala, la respuesta emocional correspondiente). La clínica neuropsicológica ha aportado evidencia en apoyo de esta afirmación. Pacientes cuyo complejo amigdalino se halla dañado, son incapaces de aprender una Respuesta Condicionada (RC) de miedo (memoria emocional implícita, que se gesta en la amígdala). En cambio, cuando se les solicita pueden informar verbalmente de la secuencia en que se presentan el EC y el EI (memoria explícita que depende del hipocampo). Del mismo modo, cuando la lesión es inversa (esto es, la amígdala se halla intacta y el hipocampo dañado), el recuerdo explícito se deteriora (no hay memoria declarativa de la relación EC-EI); por el contrario, esos pacientes sí muestran RC de miedo (cambios en la conductancia eléctrica de la piel) ante el EC. Estos resultados sugieren que la amígdala e hipocampo intervienen en la elaboración de dos clases de representación de las propiedades aversivas de un acontecimiento: emocional-implícita y declarativa-explícita, respectivamente. No obstante, ambos tipos de recuerdo no actúan por separado, sino que existe una estrecha interacción entre ellos para dar lugar a la experiencia emocional consciente. Así, el conocimiento explícito de las propiedades aversivas de un acontecimiento puede modular la actividad de la amígdala (Phelps et al., 2001). De forma paralela, la activación de ésta puede facilitar o deteriorar la formación de recuerdos declarativos por el hipocampo y otras regiones corticales.

Las lesiones del núcleo caudado impiden al paciente percibir las emociones que un interlocutor le transmite a través de su expresión facial o del tono de voz (Cohen et al., 1994; Anderson y Phelps, 1998). El deterioro del putamen en cambio, afecta a la producción de conducta no verbal, deteriorando la capacidad del paciente para introducir una entonación emocional en su discurso y limitando la expresión voluntaria de gestos faciales (Van Lancker et al., 1995). Por otra parte, este conjunto de núcleos permite codificar aquellas secuencias de conducta y esquemas de pensamiento que, de forma fiable y reiterada, han probado su eficacia en el logro de una meta, es decir, han sido recompensados a lo largo del tiempo (Lieberman, 2000). Tal codificación no sólo apoya la ejecución de conductas habituales, sino que también permite anticipar cada uno de los pasos a seguir en una secuencia dada de pensamiento o de acción.

Múltiples estudios con animales y humanos vienen a indicar que los ganglios basales desempeñan una función relevante en el procesamiento de la emoción positiva, especialmente la de felicidad. Así, la lesión de estos núcleos en roedores, destruye la capacidad para establecer asociaciones entre un estímulo y una recompensa, impidiendo la potenciación progresiva de las respuestas recompensadas, que se observa en animales sanos (Everitt y Robins, 1992). En humanos, el empleo de técnicas de neuroimagen ha permitido constatar la activación de los ganglios en respuesta a imágenes de rostros felices (Morris et al., 1996, 1998), recuerdos inductores de felicidad (Damasio et al., 2000), activación sexual, situaciones competitivas agradables (Rauch et al., 1999) o el consumo de sustancias adictivas de efectos placenteros (Breiter et al., 1997). Por otra parte, los estudios con neuroimagen han hallado también activación en los ganglios en asociación con la emoción de asco (Sprengelmeyer et al., 1998).

Por último, la función motora de los GB sugiere que estos núcleos pueden servir para coordinar patrones de acción apropiados en respuesta a estímulos tanto agradables como desagradables, desencadenando conductas de aproximación a una meta, en el primer caso, y de evitación o retirada, en el segundo (Panksepp, 1998).

Los GB están implicados en distintos trastornos que cursan con síntomas neuropsiquiátricos, hasta el punto que en algunos casos se habla de síndromes de los ganglios basales (Síndrome de Gilles de la Tourette, Corea de Sydenham, Neuroacantocitosis) y otros donde tienen también un papel clave dentro de los circuitos fronto-estriatales: Demencia Fronto-Temporal (DFT) (Looi, 2011), trastorno obse-

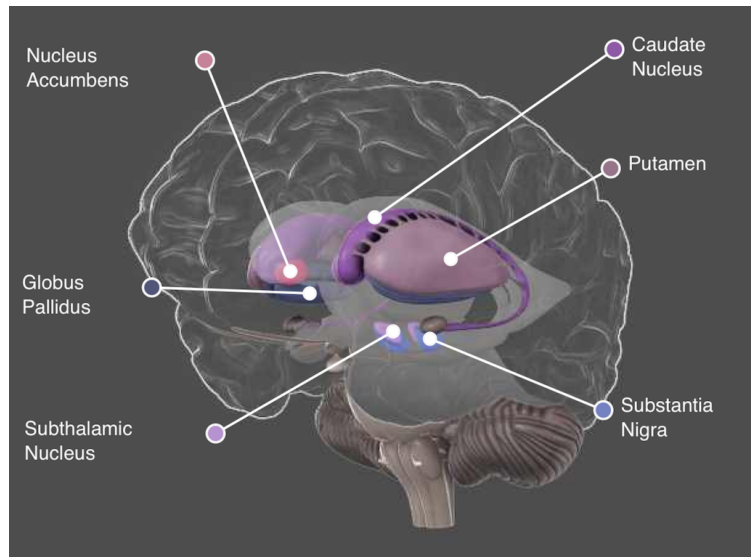


Figura 2: Ganglios basales.

*Caudate Nucleus = Núcleo caudado; Putamen = putamen; Substantia Nigra = Sustancia negra; Nucleus Accumbens = Núcleo accumbens; Globus Pallidus = Globo pálido; Subthalamic Nucleus = Núcleo subtalámico.* Esta imagen ha sido extraída de la aplicación para ipad 3DBrain.

sivo compulsivo -hiperactivación del circuito que une el núcleo caudado con el COF (Lazaro et al., 2009)-; depresión y apatía -hipoactivación del circuito caudado-COF (Levy y Dubois, 2006; Levy y Czernecki, 2006; Epstein, 2006).

## CÓRTEX PREFRONTAL

El córtex prefrontal es un área cerebral involucrada en la planificación del comportamiento, en los procesos de toma de decisiones, en la adecuación del comportamiento social y en la expresión de nuestros rasgos de personalidad entre otros. Se conecta con regiones corticales posteriores y con estructuras subcorticales emocionalmente relevantes, especialmente con la amígdala sobre la que tiene un efecto modulador o inhibitorio. El CPF<sup>21</sup> se subdivide principalmente en cuatro regiones

<sup>21</sup>Durante la infancia y la adolescencia esta región del cerebro se ha visto que se desarrolla de manera paralela a la maduración cognitiva en aspectos como la consecución de objetivos a largo plazo (frente al refuerzo inmediato). Es decir, con la edad somos más capaces de alcanzar nuestros propósitos ignorando la información irrelevante que nos puede distraer de nuestros objetivos y controlando nuestros impulsos, en otras palabras, nuestro control cognitivo. Si estos cambios neurales son el resultado de la experiencia y la práctica o son el resultado predecible de cambios en el desarrollo de estructuras cerebrales, está todavía por dilucidar (Bunge y Wright, 2007).

según su funcionalidad: dorsolateral, ventromedial, orbitofrontal y rostral.

#### a) CÓRTEX PREFRONTAL DORSOLATERAL (CPFDL)

Este área nos permite aplicar nuestro conocimiento acerca de la relevancia emocional de diferentes estímulos y acontecimientos y determinar qué situaciones se asocian a emociones particulares (ej. miedo, ira, alegría, tristeza). Los datos sobre memoria emocional se almacenan organizadamente en nuestra memoria semántica y se accede a ellos activándolos en la memoria de trabajo. Estudios neuropsicológicos y de neuroimagen, indican que las áreas dorsolaterales del córtex prefrontal de ambos hemisferios, desempeñan un papel central en la recuperación y activación de esta información (Maestu et al., 2008).

Este conocimiento semántico sobre las emociones es relevante en la génesis de la experiencia emocional; implica conceptos, asociaciones, teorías y esquemas que nos permiten realizar inferencias sobre una vivencia emocional en curso, haciendo así posible la identificación de nuestros estados emocionales. El grado de conocimiento emocional varía de unas personas a otras, determinando tanto el impacto de las emociones que experimentan, como su habilidad para manejarlas. El uso reiterado de esta información semántica determina que su activación (recuperación) sea cada vez más automática (ej. pensamientos negativos acerca de sí mismos y del futuro que muestran los pacientes depresivos). Este conocimiento emocional es fácilmente accesible gracias a su automaticidad y puede guiar nuestra interpretación de una situación ambigua. También se ha observado que personas que sufren depresión, confieren una interpretación negativa a enunciados verbales neutros y tienden a recordarlos con ese sesgo en la valencia afectiva (Andersen et al., 1992; Bargh y Tota, 1988). Por otra parte, los contenidos emocionales de la memoria semántica se ven modulados por la actividad de la amígdala, que facilita la consolidación de los recuerdos episódicos afectivos.

#### b) CÓRTEX PREFRONTAL ORBITOFRONTAL Y VENTROMEDIAL

Tienen una función reguladora que requiere la síntesis de datos de índole diversa, incluyendo el análisis del valor afectivo del estímulo y la información acerca de los factores situacionales. Reciben aferencias de todas las modalidades sensoriales y

mantienen una tupida red de conexiones bidireccionales con otras áreas de asociación y con estructuras subcorticales implicadas en la emoción (Rolls, 2000; Maestu, 2008).

Intervienen en la determinación de la valencia motivacional-afectiva del estímulo. El COF parece mediatizar los efectos de las contingencias de refuerzo sobre la conducta, facilitando una representación del valor afectivo del estímulo y de la respuesta a él. La selección del tipo de acción reguladora más adecuada requiere de la determinación previa del valor motivacional del estímulo a procesar. En primates no humanos se ha constatado que diferentes áreas del COF se activan ante estímulos con valor de recompensa, pero que sólo lo hacen cuando éstos son relevantes a las necesidades del animal (ej. las neuronas COF disparan en respuesta a presencia de alimento cuando está hambriento y no cuando está saciado). También se activa ante acontecimientos emocionales de valencia negativa (ej. dolor y miedo) (Petrovic., 2000). No obstante esta activación desaparece tan pronto como el estímulo deja de ser reforzado, aun cuando otras neuronas subcorticales (situadas en la amígdala o en los ganglios basales), continúen disparándose bajo estas circunstancias (es decir, los centros subcorticales siguen manteniendo información pretérita) (Maestu, 2008).

Estas regiones intervienen además en la regulación de los programas de conducta, en el desarrollo de acciones que resulten acordes con las representaciones afectivas (es decir, que sea adaptativo). En animales, las lesiones en estas dos regiones se siguen de patrones de conducta obsoletos que ya no se ajustan a la nueva situación (Bechara et al., 1997; Morgan et al., 2003). En personas afectadas se ha observado también la falta de habilidad para utilizar la información sobre la valencia actual del estímulo en la modulación de la expresión de conductas previamente aprendidas. Además, estos pacientes presentan asociadas a este déficit alteraciones emocionales y de personalidad, que incluyen apatía, accesos de ira y conducta social inadecuada, entre otros (Anderson et al., 1999). Se da una disociación conocimiento-acción (incapaz de aplicar los conocimientos a la vida real). Se ha sugerido que tal disfunción tiene origen en la interrupción de la influencia recíproca entre el COF y el córtex dorsolateral (Eslinger y Damasio, 1985). El daño de estas regiones o su disfunción temprana, impide un desarrollo normal de conductas sociales y afectivas, dando lugar a cuadros sociopsicopáticos.

Por último, el CPFVM participa en la toma de decisiones y constituye un sustrato neuronal esencial para la adopción de decisiones guiadas afectivamente. Para ello coordina y yuxtapone dos tipos de información: por una parte la información externa

acerca de un acontecimiento, y por otra, la información interna referida al estado emocional y las sensaciones corporales (conductancia de la piel, tasa cardíaca, etc) asociadas a anteriores ocurrencias de tal acontecimiento<sup>22</sup>.

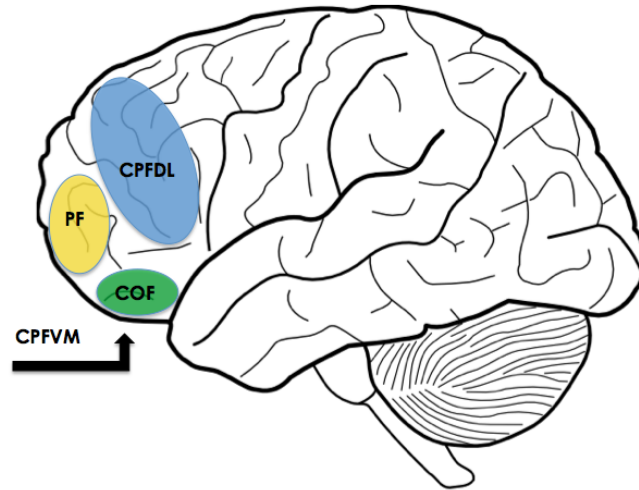


Figura 3: Circuitos fronto-subcorticales implicados en las emociones.  
 CPF DL= *Córtex Prefrontal Dorsolateral*; CPF VM= *Córtex Prefrontal Ventromedial*; COF = *Córtex Orbito Frontal*. Imagen editada por R. Molina.

### c) POLO FRONTAL

Es la porción más anterior y más desconocida del CPF del cerebro humano, que se ha definido y diferenciado por las características citoarquitectónicas observadas en cerebros de cadáveres, diferencias que no son tan fáciles de precisar con la neuroimagen funcional. Se corresponde con el área de Brodman 10. Está altamente interconectada con las otras partes del CPF y tiene menores conexiones con las áreas sensitivas y motoras primarias. Conectado fundamentalmente con otras áreas prefrontales pero

<sup>22</sup>Estas señales han recibido el nombre de “marcadores somáticos” (Bechara y Damasio, 2005), pueden tener una valencia afectiva positiva o negativa y su activación permite resaltar la efectividad de un plan de acción sobre otros planes posibles. De este modo, estos marcadores nos facilitan la adopción de decisiones de forma rápida. Por otra parte, el marcador somático nos permite anticipar las consecuencias afectivas de un plan de acción determinado, antes de ponerlo en práctica.

no así con las regiones “*down-stream*” (regiones dirigidas hacia abajo, inferiores), parece que esta zona tiene un papel en el plano mayor de integración de la información proveniente de las distintas áreas cerebrales (Gilbert et al., 2006).

### **CÓRTEX CINGULADO ANTERIOR**

Funciona como un sistema atencional que regula el procesamiento emocional/cognitivo. Los estudios de neuroimagen permiten distinguir dos zonas, por una parte, una sección afectiva, que comprende las porciones rostral y ventral del CCA; por otra, una sección cognitiva integrada por las regiones dorsales de este área cortical (Bush et al., 2000; Devinsky et al., 1995; Whalen et al., 1998). La sección afectiva, al igual que el CPO y el CPFVM, forma parte de una red neuronal que pone en conexión estas áreas con otras estructuras cerebrales emocionalmente relevantes, tales como la amígdala, el hipotálamo, el núcleo accumbens, la ínsula, el estriado y el núcleo motor autónomo del tronco encefálico. Esta región anterior del CCA interviene en la regulación de la respuesta autonómica a las emociones, supervisa y evalúa tanto la propia ejecución conductual como el estado interno del organismo o la disponibilidad de recompensas externas.

Junto con la ínsula, el CCA participa en el procesamiento de la información interoceptiva que involucra el monitoreo de las sensaciones que son importantes para la integridad del estado corporal interno. Las sensaciones interoceptivas están frecuentemente asociadas con componentes afectivos y motivacionales (Paulus y Stein, 2006) y componentes evaluadores de la señal, que son altamente dependientes del estado homeostático del individuo. De esta manera, una experiencia interoceptiva aversiva como por ejemplo una asociada con la comida, podría desencadenar procesos moduladores “top-down” (de arriba a abajo 3) con el objetivo de anticiparse y minimizar la exposición al estímulo de comida (lo que se correspondería con la “evitación del riesgo”) en pacientes con TCA.

REGIÓN	SUBREGIÓN	FUNCIÓN	CONEXIONES
AMÍGDALA		Respuesta emocional ante estímulos aversivos y ante estímulos positivos/apetitivos; respuesta emocional implícita y respuesta emocional declarativa o explícita; modulación de la memoria; participación en los sistemas de recompensa; procesamiento de la expresión facial e información social.	Tálamo (procesamiento emocional inmediato); córtex sensoriales (auditivo, visual, etc); COF y CC (percepción consciente del miedo); GB (estímulos positivos); hipocampo (memoria declarativa o explícita); hipotálamo y tronco cerebral (respuesta autónoma y endocrina)
ESTRIADO	CAUDADO	Estímulo recompensa, procesamiento de la emoción positiva, reacción ante feedback positivo y negativo, control del lenguaje, memoria de trabajo	-Cabeza y cuerpo: reciben conexiones en su lado lateral, del CPDL, del COF y del córtex parietal posterior. -Cola: recibe inputs de campos visuales frontales. -Zona medial: del CCA
	PUTAMEN	Estímulo recompensa, procesamiento emoción positiva, refuerzo del aprendizaje, procesamiento del discurso	-Medial: córtex motor y somatosensorial y CPFDL. -Lateral: recibe conexiones del área suplementaria motora.

Cuadro 1: Regiones cerebrales implicadas en las emociones.

*CPF: Córtex Prefrontal; CPFDL: Córtex Prefrontal Dorsolateral; COF: Córtex Orbitofrontal; CCA: Córtex Cingulado Anterior; GB: Ganglios Basales.*

REGIÓN	SUBREGIÓN	FUNCIÓN	CONEXIONES
CPF	CPFDL	-Fondo afectivo: activación automática del conocimiento emocional semántico. Funciones ejecutivas, control del impulso, emoción y comportamiento (ajuste social y comportamiento adecuado), toma de decisiones, memoria de trabajo.	Gran cantidad de conexiones con el sistema límbico, y resto de córtex cerebral
	COF	Función moduladora/adaptativa Control del impulso, emoción y comportamiento; incorporación del valor de emociones y motivaciones. Condicionamiento operante. Toma decisiones, acceso a memoria emocional y episódica.	Gran cantidad de conexiones bidireccionales con áreas emoción y con córtex de asociación
	CPFVM	Evaluación de estímulos afectivos, sistemas de recompensa. Contextualización del estímulo. Procesamiento positivo (no negativo) de estímulos visuales. Juicio moral, teoría de la mente.	Gran cantidad de conexiones bidireccionales con áreas emoción y con córtex de asociación.
	PF	Producción de estados emocionales y comportamiento, de asociación para la intergración de inputs con conocimiento de fondo, recuperación de memoria episódica y autorreflexión. Procesamiento de emociones	Gran cantidad de conexiones bidireccionales con áreas emoción y con córtex de asociación.

Cuadro 2: Regiones cerebrales implicadas en las emociones.

*CPF: Córtex Prefrontal; CPFDL: Córtex Prefrontal Dorsolateral; COF: Córtex Orbitofrontal;*

*CC: Córtex Cingulado; GB: Ganglios Basales; PF: Polo Frontal.*

### 3.7.5. Neurocircuitos y emociones

Diversos autores han propuesto circuitos neuronales que permiten la ejecución de distintas funciones (Cummings 1993; Bonelli y Cummings, 2007) y se han centrado en el estudio de circuitos que relacionan estructuras frontales y subcorticales, y en la repercusión conductual que tienen sus alteraciones. Así, los diferentes síndromes frontales como el síndrome prefrontal dorsolateral (déficits ejecutivos), el síndrome orbitofrontal (alteraciones en la personalidad) y el síndrome cingulado anterior (inhibición), se conciben como debidos a alteraciones en diferentes circuitos neuronales.

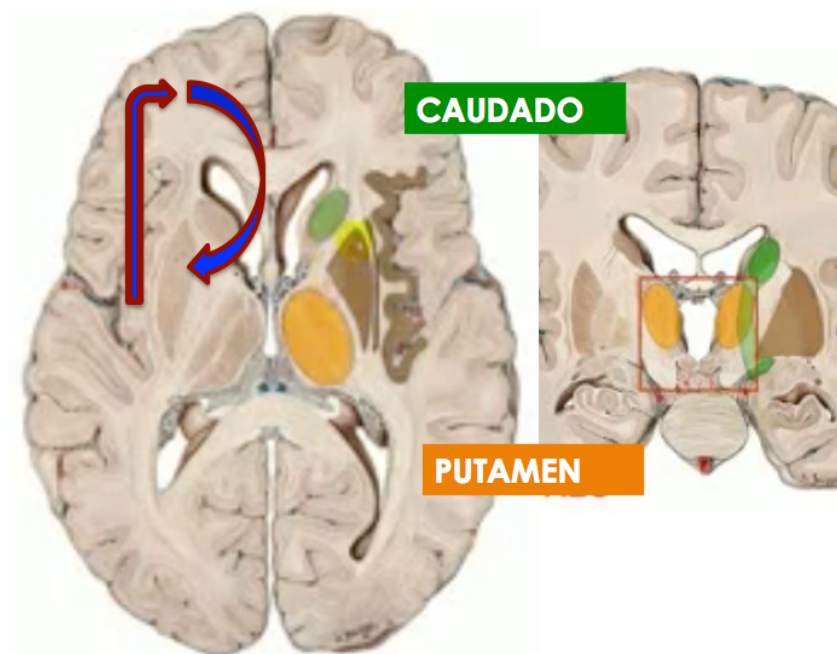


Figura 4: Caudado, putamen y circuitos fronto-estriatales.

Imagen editada por R. Molina (2012) con PPT sobre imagen de fondo obtenida de <https://www.youtube.com/watch?v=hj5Ja4J8LJA>.

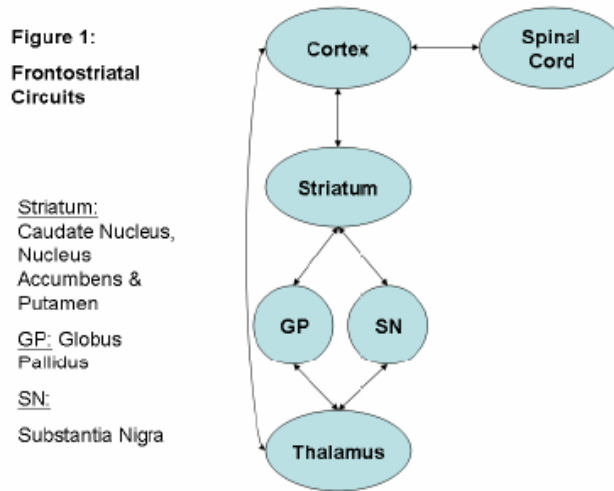


Figura 5: Estriado (caudado y putamen) y sus conexiones. *Esta imagen ha sido extraída de Looi (2011) con su permiso. GP: Globo pálido; SN: Sustancia Negra; Thalamus: tálamo; Striatum: estriado; Spinal Cord: médula espinal.*

Numerosos estudios sugieren alteraciones en las redes neurales límbicas y cognitivas en los distintos trastornos psiquiátricos como el trastorno depresivo mayor (Osuch et al., 2000; Drevets et al., 2001; Tremblay, 2005), trastornos de ansiedad (Anand y Shekhar, 2003; Protopopescu et al., 2005; Stein et al., 2007) y trastorno obsesivo compulsivo (Insel, 1992; Saxena y Rauch, 2000; Friendlander y Desrocher, 2006; Kwon et al., 2009), habiéndose hecho una distinción entre:

- El neurocircuito *ventral* (amígdala, ínsula, estriado ventral y región del CCA y CPF), necesario para la identificación del significado de la emoción de un estímulo y generación de respuestas afectivas a estos estímulos (Phillips et al., 2003). Estas regiones son también importantes en la regulación automática y mediación de la respuesta autonómica a estímulos emocionales y en contextos que conllevan la producción de estados afectivos determinados.
- El neurocircuito *dorsal-ejecutivo* (hipocampo, región dorsal del caudado, CPFDL, córtex parietal y otras áreas) que parece encargarse de la modulación de la atención selectiva, planificación y autoregulación de los estados afectivos.

Se ha hipotetizado que las alteraciones en las diferentes regiones de estos neurocir-

cuitos son capaces de provocar cambios en funciones como la regulación emocional y las funciones cognitivas que se encuentran en el trastorno de ansiedad, depresión y TOC, entre otros.

Por otro lado, dentro de estos neurocircuitos *ventral y dorsal*, se habla también de una autoregulación “*top-down*” (de arriba a abajo) y “*bottom-up*” (de abajo arriba) o de estructuras corticales (de arriba, “top”), hacia estructuras subcorticales (abajo, “down”). Ante un estímulo emocional podría darse una modulación “*top-down*” de la activación emocional a partir de los circuitos corticales (ej. CPF y CCA) (Moratti, 2004; Pourtois, 2006), sobre las áreas subcorticales (ej. amígdala) (Moratti et al., 2004; Pourtois et al., 2006; Sabatinelly et al., 2005), o una regulación “*bottom-up*” en dirección contraria. Es decir las regiones *top* relizarían un función de inhibición o activación sobre las *down* y viceversa. De hecho, en trastornos como el TLP, se habla de desconexión entre las regiones corticales como CPF (se correspondería con las “top”) y subcorticales como la amígdala (se correspondería con las “bottom”). Esta desconexión sería la causante del fracaso de regular a la baja, la respuesta de la amígdala ante estímulos aversivos (New, 2007).

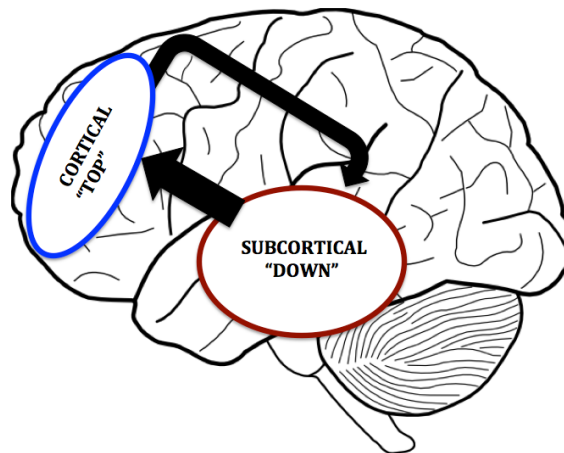


Figura 6: Circuitos cortico-subcorticales. Regulación “*top-down*” o “*bottom-up*”.

### CIRCUITOS FRONTO-ESTRIATALES

En concreto los circuitos fronto-estriatales han demostrado un papel relevante en la autoregulación tanto en sanos como en enfermos (Marsh et al., 2009). Estos

circuitos comprenden una parte de un circuito más amplio (cortico-estriado-tálamo-cortical) que dirige la información del córtex cerebral a regiones subcorticales y de nuevo de vuelta a regiones específicas del córtex.

La patofisiología de síntomas como dificultad para controlar pensamientos egodis-tónicos, impulsos o comportamientos comunes a diferentes trastornos psiquiátricos que se inician en la infancia o adolescencia (ej. TOC, Síndrome de Tourette), se han relacionado con alteraciones de los circuitos fronto-estriales (implicados en la capacidad de autorregulación) a partir de una extensa evidencia de hallazgos de neuroimagen (Marsh et al., 2009 2007; Marsh Rosenberg y Keshavan, 1998).

### CIRCUITOS CEREBRALES EN LOS TCA

En los TCA, además de las alteraciones en la conducta alimentaria se dan alteraciones en el comportamiento (excesivamente inhibido o desinhibido); síntomas de ansiedad, depresión o tendencia a la obsesión; y síntomas desconcertantes como la anhedonia, alteración en la percepción corporal o la tendencia al ascetismo. Los datos disponibles apoyan la hipótesis de que estos comportamientos tienden a expresarse de manera conjunta como consecuencia de una codificación común a nivel de los circuitos emocionales y cognitivos que modulan procesos relacionados con el apetito, la emocionalidad y el control cognitivo (Adan y Kaye, 2011). Aunque los síntomas en relación a la comida que exhiben los pacientes con TCA, son relativamente únicos y tienden a no presentarse en otros trastornos psiquiátricos <sup>23</sup> es posible que estas alteraciones pudieran tener lugar en cualquier punto de los circuitos córtico-límbicos que contribuyen al apetito <sup>24</sup>. Si se tiene en cuenta que anorexia y la bulimia parecen compartir con el Síndrome de Tourette y el TOC, las características fenomenológicas de una alteración del control del comportamiento y del apremio para realizarlos, resulta fácil imaginar la posible implicación de los circuitos cortico-estriales (que participan de la fisiopatología de estos trastornos). En la anorexia se observa una tendencia excesiva a restringir comida y en la bulimia

---

<sup>23</sup>Es importante tener presente que la regulación del apetito y la alimentación son fenómenos complejos que integran señales periféricas (gastrointestinales, del tejido adiposo, de la secreción hormonal, etcétera), factores hipotalámicos (neuropéptidos), procesos corticales y subcorticales (refuerzo, emocionalidad, cognición) e influencias externas

<sup>24</sup>Autores como Kaye (2011) confieren gran interés al papel de estos circuitos en el apetito: a) porque estos circuitos muestran una alteración persistente tras la recuperación de la enfermedad en los TCA, b) porque codifican propiedades de refuerzo, y c) porque codifican propiedades emocionales de la comida, necesidades homeostáticas y modulación cognitiva.

los atracones de manera concomitante con la pérdida de control. Los episodios de atracón recurrentes, el acompañamiento de otros comportamientos impulsivos y la incapacidad para inhibir la preocupación constante por el peso y la silueta corporales, sugieren la presencia de una disfunción de la autorregulación en la bulimia. Frente a esto, el excesiva restricción de comida parece aludir a la presencia de mecanismos de autocontrol excesivos. Sin embargo la anorexia comparte con la bulimia la incapacidad para inhibir los pensamientos relativos al peso y la silueta corporal, lo que podría alternativamente sugerir que existe una reducción de la capacidad de autoregulación presente en la anorexia. Como en el TOC, los comportamientos repetitivos, ritualísticos y extremadamente controlados de las pacientes con anorexia podrían representar intentos de compensar su incapacidad de controlar los pensamientos obsesivos y la ansiedad. Partiendo de estas similitudes fenomenológicas diversos autores han postulado una disregulación de los circuitos frontoestriatales como característica central tanto a la AN y la BN (Marsh et al., 2009).

En referencia a los sistemas de refuerzo, los estudios de neuroimagen demuestran una red altamente interconectada del cerebro que incluye regiones como el COF, CPFVM, amígdala y estriado, siendo la dopamina (DA) el principal neurotransmisor implicado en el procesamiento del refuerzo primario (ej. sabores placenteros) (McClure et al., 2003) y refuerzo secundario (ej. dinero) (Delgado et al., 2000; O'Doherty, 2004). Estas regiones cerebrales codificarían el valor de refuerzo del estímulo y podrían jugar un papel clave en la integración y evaluación de la predicción del refuerzo como guía en la toma de decisiones (Montague et al., 2004; Schultz, 2004) y en la evaluación hedónica de estímulos a objetos o actos (la respuesta del "querer"). Varios autores han encontrado conexiones entre el estriado, la amígdala, ínsula e hipocampo durante tareas de refuerzo (Cohen et al., 2008; Kahnt et al., 2009).



### 3.8. PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN LOS TCA

#### 3.8.1. Alteraciones en procesamiento y regulación emocional de los TCA

Desde las primeras descripciones de la anorexia, ya se otorgaba una gran importancia a factores emocionales y sociales, así Charles Lasègue observó que las jóvenes con anorexia presentaban alguna dificultad en la expresión de los emociones; Hilde Bruch (1977) hipotetizó que se daba una alteración en la habilidad para identificar los estados emocionales y sus respuestas, fracasando estas pacientes en el uso de las sensaciones corporales, las emociones y sentimientos para guiar su comportamiento<sup>25</sup>; y Russell (1995) describió cómo estas adelgazaban como un medio para solucionar otros conflictos psicosociales. Aunque la pérdida de peso para la anorexia inicialmente podría tener beneficios sociales (admiración por parte de sus iguales), aparecerían también dificultades en los dominios social y emocional como consecuencia (Schmidt y Treasure, 2006).

En los últimos años ha crecido el interés por las dificultades en el procesamiento y regulación de las emociones de los TCA y cómo estos pueden constituir un factor fundamental en la predisposición a los mismos, en la resistencia al cambio y en el pronóstico (Cooper et al., 2004; Fox y Froom, 2009; Schmidt y Treasure, 2006). Una mala regulación emocional está relacionada con los síntomas de ansiedad y depresión, y la inhibición de las emociones negativas produce una disminución de la sensación de bienestar y una inadecuada regulación que predispone a las adicciones y facilita la utilización del consumo de sustancias como forma de manejo del malestar afectivo (Catanzaro y Laurtent, 2004; Lyvers et al., 2010).

En estudios de neuroimagen se ha observado que aquellos pacientes que presentaban mayores dificultades emocionales, activaban de manera más exagerada regiones implicadas en los circuitos del procesamiento emocional, como la amígdala y la ínsula (Phillips et al., 2003; Rosen y Levenson, 2009).

#### ALEXITIMIA Y TCA

La consideración de los aspectos emocionales en los TCA ha abierto una nueva vía de esperanza en el abordaje terapéutico y farmacológico de estas pacientes. Hablar

---

<sup>25</sup>Bruch (1962) observó que cuando existía una carencia de conciencia emocional y corporal severa, los pacientes podrían no experimentar sus cuerpos como propios y como consecuencia sufrir de una carencia total de conciencia de vivir sus propias vidas.

de estos procesos requiere hacer mención al constructo de la *alexitimia*, concepto clave que se desarrolló a partir de la observación clínica de pacientes con trastornos psicossomáticos que tenían dificultades para hablar de sus sentimientos y fantasías, cuando se les valoraba en entrevistas de orientación psicodinámica (Sifneos, 1973)<sup>26</sup>.

Una incapacidad para modular la emoción a través de procesos cognitivos podría explicar también la tendencia de los sujetos alexitímicos a los actos impulsivos o comportamientos compulsivos como atracón, consumo de drogas, restricción de la anorexia, etcétera y esto se correspondería con el nivel sensorio-motor del modelo de Lane y Schwartz (Lane & Schwartz 1987). MacLean explicó que este mismo fallo cognitivo daría lugar a respuestas exacerbadas del SNA, sistema endocrino y condiciones que conducen al desarrollo de enfermedades somáticas (Taylor et al., 1997).

La alexitimia se ha relacionado con otras tres características de los TCA: ascetismo, control de la impulsividad y perfeccionismo (Quinton & Wagner, 2005). Para Taylor y colaboradores, la alexitimia refleja un déficit tanto en el procesamiento cognitivo de las emociones como en la regulación de las mismas.

En distintos estudios se ha visto que al comparar las características emocionales de los pacientes TCA como grupo frente a sujetos sanos, estas muestran una mayor dificultad para identificar y describir los sentimientos (alexitimia) y formas más inadecuadas de regulación de las emociones (ej. conductas de evitación, escape, negación) (Bourke et al., 1992; Corcos et al., 2000; Karukivi et al., 2010; Schmidt et al., 1993; Taylor et al., 1996). Bruch (1985) y otros autores, consideran que los pacientes con anorexia no sólo exhiben una alteración en la diferenciación entre el hambre y la saciedad, sino que difícilmente pueden distinguir entre sus sensaciones físicas y sus emociones íntimas, las cuales muchas veces no son capaces de describir. Un problema similar se plantea en los pacientes con bulimia que generalmente responden al estrés con crisis y vómitos, pero escasamente pueden correlacionar sus crisis con ningún estímulo emocional.

---

<sup>26</sup>La alexitimia ha sido conceptualizada como un déficit cognitivo-afectivo caracterizado predominantemente por: (a) una dificultad en identificar o reconocer los sentimientos y distinguir las emociones de las sensaciones físicas; (b) dificultad en la comunicación de estados emocionales a los demás; (c) restricción de la capacidad para soñar y fantasear; (d) y un estilo de pensamiento concreto y orientado a lo externo (Taylor et al., 1991; Taylor et al., 1997). La alexitimia implica por tanto una capacidad alterada para el constructo de las representaciones mentales de las emociones, una capacidad que se necesita para el procesamiento cognitivo, la experiencia emocional y la comunicación verbal de las experiencias emocionales de otra gente.

Son varios los que sugieren que la alexitimia es un factor predominante en los TCA (Beales y Dolton, 2000; Bourke et al., 1992; Schmidt et al., 1993; Taylor et al., 1996; Zonnevijlle-Bender et al., 2002), que la alexitimia influye y limita el pronóstico terapéutico y que puede constituir un factor predisponente en el desarrollo de este tipo de trastornos, sin embargo esto es aún debatido (Taylor y Bagby, 2004). Por último, mientras el grupo de Cochrane y colaboradores encontró que no existían diferencias significativas entre las puntuaciones de alexitimia de mujeres diagnosticadas de anorexia y de bulimia (Cochrane et al., 1993), el grupo de Schmidt mostró que las AN restrictivas puntuaban más que las pacientes bulímicas (Schmidt et al., 2003).

### CONCIENCIA EMOCIONAL

Así, en los últimos años el papel de la disregulación afectiva en los TCA ha sido enfatizado por diversos investigadores (Gilboa-Schechtman et al., 2006; Hatch et al., 2010) y existe evidencia de que la conciencia emocional y la regulación están afectadas en los TCA (Espina et al., 2004; Oldershaw et al., 2011). Gilboa y colaboradores han hipotetizado que las mujeres con TCA mostrarían menos conciencia emocional y un mayor déficit en las estrategias de regulación emocional que los controles. Cuando se estudian los grupos de AN y BN por separado, se encuentra que a pesar de las diferencias significativas entre las AN y las BN en algunas medidas de la conciencia emocional, los dos grupos aparecen como similares en el perfil global de las deficiencias emocionales relacionadas con la hipótesis de la mediación del estrés emocional (Gilboa-Schechtman et al., 2006).

El equipo de Hatch ha propuesto un modelo de neurociencia integrativo para la anorexia, sugiriendo que las alteraciones en el procesamiento de las emociones son candidatos biológicos y marcadores de la AN. Además, en otro estudio se concluía que existía una alteración genérica en las AN en la fase precoz y automática del procesamiento emocional independientemente del peso y o estado nutricional (Hatch et al., 2010).

Apoyándose en los estudios que han enfatizado la relación entre la alexitimia y la conciencia emocional en la anorexia (Bruch, 1973; Jimerson et al., 1994) y la bulimia (Taylor et al., 1997), otros estudios han reportado dificultades en el reconocimiento de las emociones de la expresión facial en pacientes con AN (Kucharska-Pietura et al., 2004) y alteraciones en el procesamiento central y reconocimiento correcto de las caras emocionales negativas en las AN (Pollatos, 2008), sugiriendo que este déficit podría contribuir a una comunicación interpersonal pobre y a una carencia

de empatía. Otro estudio muestra que la pacientes con TCA realizan peor el test de reconocimiento emocional comparado con los controles (Zonnevijlle-Berder et al., 2002), dando una explicación a este déficit que surgiría de una desconexión entre las actividades cognitivas y las respuestas somáticas a los estímulos emocionales. Otros trabajos encuentran que pacientes con AN tienen una mayor dificultad en etiquetar estados emocionales (Harrison et al., 2010; Oldershaw et al., 2010, 2011; Russell et al., 2009).

Parece evidente por tanto que las alteraciones en el funcionamiento emocional y social juegan un papel significativo en el desarrollo y mantenimiento de los TCA (Schmidt y Treasure, 2006) y la literatura en este campo ha sido revisada recientemente (Zucker et al., 2007). Son varias las dificultades que se han identificado en pacientes con TCA, desde altos niveles de estilo de apego inseguro y evitativo (Ward et al., 2000), redes sociales limitadas (Tiller et al., 1997), hasta comparaciones sociales desfavorables (Connan et al., 2007). Todos ellos contribuyen a una autoevaluación negativa, un factor de riesgo predisponente para los distintos tipos de TCA (Fairburn et al., 1998).

### APEGO Y TCA

El estilo de apego<sup>27</sup> (sobre todo el inseguro) que influye notablemente en la gestión de las emociones de los sujetos, también se ha relacionado con el riesgo de desarrollar un TCA, ya que este se ha vinculado con baja autoestima y aspectos del cuerpo y de la silueta corporal.

Hilde Bruch (1973)<sup>28</sup> fue la primera en sugerir que las alteraciones en el apego juegan un papel central en el desarrollo de los TCA.<sup>29</sup>

---

<sup>27</sup>El apego es un sistema basado en la biología de la supervivencia para asegurar la protección física y facilitar la “digestión” del estrés emocional, en el cual los bebés y jóvenes más vulnerables, buscan la proximidad del cuidador para obtener protección y cuidado (Bowlby, 1980). El adecuado funcionamiento de la diada (ej. madre/padre e hijo) permite al infante recibir el apoyo emocional del cuidador, que amortigua las extremadas reacciones de miedo. Un apego disfuncional o fracasado, expone al infante a niveles extremos de estrés disregulado, dando lugar a una disregulación del sistema cortico-adrenal y efectos secundarios físicos y mentales y elevados niveles de la hormona del estrés (de Schwartz et al., 2009).

<sup>28</sup>Para Bruch, la “*confusión interoceptiva*” es consecuencia de una sintonización pobre entre las necesidades innatas del niño y las respuestas de sus cuidadores y del ambiente. De manera independiente Selvini Palazzoli (1971, 1974) llegó a una formulación similar, sobre cómo se da una “*indefensión del ego*” en la anorexia más que un conflicto sobre los impulsos instintivos.

<sup>29</sup>Esta falta de modulación podría ser la base para la indefensión aprendida de Seligman (1999) y el estrés postraumático de Yehuda (2000), tan frecuentes en el mantenimiento de síntomas adictivos.

Cuando los individuos experimentan la ruptura de sus sistema de apego, generalmente refieren sentimientos de desconexión, despersonalización, soledad, desbordamiento, pérdida de control, inseguridad, abandono y vacío, síntomas descritos frecuentemente por pacientes que restringen comida o comen compulsivamente.

De esta manera, ante un evento traumático, las experiencias de apego precoces, provocarán que aquellos con mejor apego accedan a soportes sociales y a un sentido de la resiliencia de uno mismo que podría resolver las reacciones emocionales frente a aquellos con un peor apego que no serán capaces de “calmar su malestar”.

Los tipos de apego inseguro se han relacionado con distintos trastornos, entre ellos los TCA (Ward et al., 2000). En el caso de la anorexia, algunas áreas deficitarias como las dificultades en las habilidades sociales, el afrontamiento del estrés, al ambivalencia afectiva y los problemas de autonomía, podría ser consecuencia de un vínculo de apego inseguro que, a su vez, podría haber estar jugando un papel en el desarrollo y mantenimiento del trastorno. Sin embargo para otros autores esta asociación es inespecífica y similar a la encontrada con otros trastornos. La ausencia de una mayor especificidad con respecto a las categorías de apego inseguro (resistente, evitativo, desorganizado), puede deberse a las características idiosincrásicas del trastorno (ej. la propia inestabilidad del diagnóstico con migración a otros trastornos del mismo espectro). Lo mismo ocurre con la bulimia donde no es posible especificar el subtipo de apego inseguro<sup>30</sup>.

Aunque modificados hasta cierto punto por las experiencias sociales a lo largo de la infancia y la adolescencia, el modo en que el afecto, la cognición y el comportamiento de apego se integran y aparecen mentalmente representados durante los años formativos tiene una influencia mayor sobre la organización en la personalidad y determinan diferencias individuales en la vida adulta (de Taylor et al., 1997).

## TRASTORNOS AFECTIVOS, IMPULSIVIDAD Y TCA

---

<sup>30</sup>Sería interesante no obstante, conocer esta diferenciación ya que el apego *inseguro-avoidante* se ha relacionado con niños que aprenden desconfiar de la información afectiva y a confiar en la cognición en la organización de su comportamiento y control del afecto; mientras que los niños con apego *inseguro-ambivalente*, que son incapaces de predecir el resultado de las comunicaciones afectivas, llegan a desconfiar de la información generada cognitivamente y funcionan sobre la base de un afecto disregulado. Esto se asemeja al tipo de funcionamiento observado en los TCA sin que en la actualidad se haya podido establecer una relación positiva.

Bydlowsky y colaboradores observan que las pacientes con TCA presentan un déficit del procesamiento emocional independiente de los trastornos afectivos sugeridos por sus puntuaciones más altas en depresión o ansiedad. De acuerdo con estos autores los TCA poseen buenas capacidades verbales pero no las usan adecuadamente para describir su experiencia emocional, indicando una limitación en la comprensión de las emociones (Bydlowsky et al., 2005). La dificultad en la regulación del afecto negativo ha sido más intensamente relacionado con la bulimia (Stice et al., 1998, 2000). Esta mayor dificultad está probablemente vinculada a la impulsividad. De hecho diversos estudios han resaltado la conexión entre la disregulación emocional y la impulsividad (Schreiber et al., 2012). Sin embargo estas alteraciones se pueden dar también en pacientes con anorexia<sup>31</sup>.

Si trasladamos estas diferencias en el procesamiento emocional a la relación con la comida de los TCA, conductas como la restricción alimentaria, el atracón o el vómito, pueden constituir una forma de lidiar con problemas emocionales (Fox y Froom 2009; Harrison et al., 2009, 2010; Schmidt y Treasure, 2006) y de identidad, ya que al reenfocar la atención en el peso y alimentación, la persona ingresa a un dominio en el que puede ganar cierto control emocional. Las pacientes con anorexia parecen lograr gratificación al restringir la comida y lograr la delgadez y reducir las emociones negativas, a través de un mecanismo de control que adquiere propiedades de refuerzo negativo<sup>32</sup> (Geller et al., 2000; Gilboa et al., 2006; Fox y Froom, 2009) y la reducción de comida tendría un papel reductor de ansiedad (Vitousek y Manke, 1994; Kaye et al., 2003), mientras que las pacientes con bulimia obtienen una reducción de las emociones negativas con los atracones y purgas (Alpers y Tuschen 2001; Johnson y Larson, 1982; Kaye et al., 1986; Rodrigez-Mata y Moreno, 2007; Smyth et al., 2007; Waters et al., 2001).

---

<sup>31</sup>Los déficits en el área emocional y experimentación de las emociones negativas en los TCA son tan frecuentes y relevantes para su comportamiento hasta el punto que estas se han sido incluso descritas como una variante de los trastornos del humor (Fox & Froom, 2009).

<sup>32</sup>Se distinguen dos tipos fundamentales de refuerzo: a) El refuerzo positivo que promueve comportamientos selectivos, induce sentimientos subjetivos de placer y otras emociones positivas y mantiene las asociación estímulo-respuesta (Thut, et al., 1997). b) El refuerzo negativo que también juega un papel esencial en el mantenimiento de las conductas evitativas o comportamientos de retirada, así como en la producción de emociones negativas. La clínica y los datos sugieren que los pacientes con TCA, presentan una alteración en la modulación de los sistemas de refuerzo que no sólo afecta al apetito, sino que esto se traslada a los distintos aspectos de la vida (Adan y Kaye, 2011). De hecho los pacientes con anorexia se han caracterizado por la anhedonia y por su tendencia al ascetismo (Frank et al., 2005) y mientras que los pacientes con bulimia tienden a ser más impulsivos, buscadores de novedades y placeres y piensan menos en las consecuencias de sus actos (Cassin y Von Ranson, 2005).

De esta manera, las alteraciones en el comportamiento alimentario han sido conceptualizadas como consecuencia de la incapacidad para controlar emociones que generan distrés a través de procesos psíquicos (Taylor, 1997) y representan una forma de descargarse de los afectos negativos como la ansiedad y la depresión (Bydlowsky et al., 2005). Parece así que el ganar cierto control sobre la alimentación, combate el sentimiento de ser controlado por los pensamientos sobre la comida. Sin embargo, la paciente con bulimia reconoce que muchas veces los atracones están fuera de control y que ya no producen alivio sino culpa, por lo que los vómitos pasarían a aliviar esta culpa (Jonson y Larson, 1982. En Polivy y Herman, 2002).

En otro estudio en el que se comparaba un grupo de mujeres adolescentes diagnosticadas de bulimia con otros dos grupos, uno sin un diagnóstico psiquiátrico y otro con un diagnóstico de depresión, se encontró que las adolescentes con bulimia exhibían una pobre conciencia de sus estados emocionales y una dificultad para discriminar entre estados emocionales, para utilizar estrategias de regulación emocional y para acceder a las mismas cuando se encontraban experimentando una situación de activación emocional. Al compararlas con adolescentes sin diagnóstico psiquiátrico, este grupo refería menor motivación para expresar sus emociones negativas hacia otros, tardaban más en describir sus estados emocionales, se evaluaban a sí mismas como menos competentes al implementar técnicas de disminución de éstos estados, y esperaban un resultado menos efectivo de éstas estrategias. Se refuerza así la idea de que las pacientes con bulimia utilizan los atracones y purgas como un soporte o ayuda, ante sus inadecuadas habilidades de regulación emocional (Sim, 2002).

Además, estas dificultades emocionales se han puesto en relación con la gravedad de los TCA (Nordbo et al., 2012). Aquellas pacientes que peor se encuentran a nivel emocional serían las que realizarían una mayor restricción alimentaria (AN) y utilizarían más métodos de purga (vómitos, laxantes, diuréticos) tras los atracones (BN), que sus pares menos graves (Pascual et al., 2011). Sim y Zeman revelan que adolescentes con altos niveles de desorden alimenticio experimentan un elevado afecto negativo, mayores dificultades en el conocimiento emocional y en el afrontamiento constructivo de éstas emociones (Sim y Zeman, 2006).

Las emociones negativas o una mala identificación y regulación de las mismas, parecen tener un papel central en los pacientes con TCA, con una posible repercusión sobre la distorsión de la imagen corporal en personas que presentan un factor de vulnerabilidad somatosensorial, es decir, una sensibilidad excesiva a los estímulos negativos, pudiendo así constituir un biomarcador de los trastornos de la conducta alimentaria. Esta dificultad en la regulación emocional va a determinar sus modos de comportamiento en gran parte.

- Muchas de las alteraciones emocionales de los TCA expuestas anteriormente han tratado de explicarse desde un punto de vista neurobiológico, sugiriendo la investigación en neurociencia cognitiva, que una autorregulación exitosa depende de un control “*top-down*” (de arriba a abajo) desde las regiones prefrontales del cerebro sobre las subcorticales, que se encargan del refuerzo y de la emoción (ver 3). Existe hoy en día suficiente investigación en neuroimagen sobre el fracaso de la autorregulación, con hallazgos que apoyan un modelo en el que el fallo de esta tiene lugar cuando la balanza se inclina a favor de las áreas subcorticales, ya sea por impulsos particularmente fuertes o cuando la función prefrontal en sí misma está alterada. Este modelo es además consistente con hallazgos recientes en neurociencia cognitiva del comportamiento adictivo, regulación emocional y toma de decisiones.

- No obstante los datos aquí presentados hay que tomarlos con precaución, ya que otros autores se plantean si los resultados podrían ser consecuencia de la pérdida extrema de peso de los pacientes estudiados o debido al deterioro cognitivo o emocional producido por la duración del trastorno, dado que la mayor parte de los TCA evaluados tenían años de evolución de la enfermedad.

- Finalmente, no hay que perder de vista los síntomas de ansiedad y depresión asociados, que inevitablemente estarán en relación con los procesos emocionales. El equipo de Kaye y Bulik sugiere que los síntomas de ansiedad son rasgos presentes en la mayoría de personas que padecen patologías de la alimentación, debido a que en su estudio, no sólo encuentran en este grupo altos niveles de ansiedad, sino que en el 42 % de éstas personas se da una historia en la niñez de uno o más trastornos de ansiedad (Kaye et al., 2004). Pérez y colaboradores muestran en una población adolescente con trastornos alimenticios, una mayor relación entre la distimia y la bulimia, que entre ésta última y la depresión mayor (Pérez et al., 2004), a pesar de que la alta comorbilidad entre la depresión y los trastornos alimenticios ha sido ampliamente establecida en el pasado.

## 3.9. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

### 3.9.1. Resonancia magnética

La comprensión de la función del cerebro en la regulación de la conducta que abarca desde las percepciones sensoriales y las respuestas motoras hasta el razonamiento abstracto, memoria y emoción, ha sido siempre un reto apasionante. Hasta comienzos del siglo XX el método fundamental de estudio de los problemas cognitivos, conductuales y emocionales ha sido el método lesional, que permitía el estudio de disfunciones o alteraciones cerebrales y sus manifestaciones clínicas acompañantes. Entre estos encontramos el estudio de Broca, el caso paradigmático de HM de cirugía de la epilepsia o el accidental caso de Phineas Gage.

Si bien tradicionalmente se ha considerado a los trastornos mentales como caren-tes de base cerebral estructural, en las últimas décadas se ha conseguido un gran avance mediante la neuroimagen, que permite un estudio in vivo del cerebro y de su actividad funcional.

A pesar de las limitaciones, este método ha dado lugar a la mayor parte del conocimiento sobre los procesos cognitivos y su relación con el funcionamiento cerebral. El análisis de los efectos del daño cerebral en la cognición ayuda a comprender estas relaciones anatómicas y funcionales, observando las múltiples formas en las que puede desintegrarse la cognición. De esta manera se ha podido empezar a entender cómo se dividen las funciones mentales en operaciones cognitivas específicas y su correlación con redes cerebrales.

La actual disposición de múltiples tecnologías de neuroimagen (TAC, RMN, RMNf, PET, SPECT) se muestra muy prometedora en el campo de las complejas funciones del cerebro como las emocionales, neuropsicológicas y conductuales (Maestu et al., 2008; Fernández et al., 2010).

#### 1. LA TÉCNICA

El principio fundamental del fenómeno de resonancia magnética (Purcell y Bloch, 1946) consiste en que determinados núcleos atómicos (incluyendo el hidrógeno), presentan un *momento magnético* que al situarse en un campo magnético, rotan con una frecuencia proporcional al campo, en torno al eje principal de este (ver figura 7). Cuando se someten a la acción de un campo magnético intenso pueden absorber

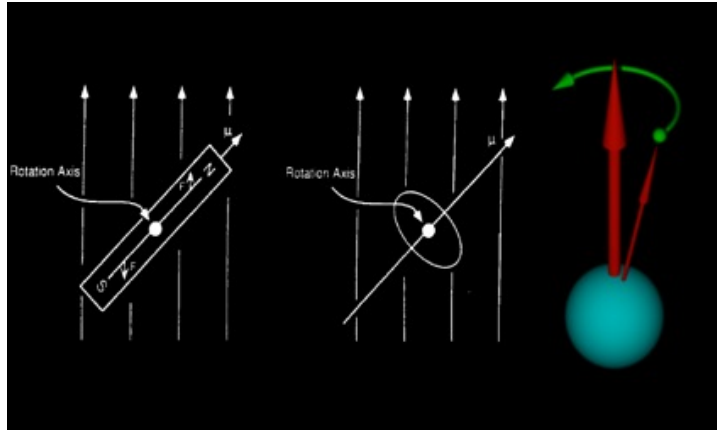


Figura 7: Espín y momento magnético

*Los protones de los tejidos sometidos al efecto de un campo magnético potente, se comportan como dipolos, y efectúan un movimiento rotatorio en torno al eje de dicho campo (precesión).*

energía selectivamente en forma de radiación electromagnética de radiofrecuencia (RF). Este fenómeno se denomina resonancia magnética y es el que da nombre a la técnica de imagen por RM.

Para retornar al estado de equilibrio inicial, los núcleos atómicos deben devolver la energía que han captado. Este proceso se conoce como *relajación*, y en él los núcleos inducen una señal eléctrica que se registra en una antena receptora y proporciona las imágenes y la señal espectroscópica de RM.

La señal que se recoge proviene de los protones de hidrógeno. El átomo de hidrógeno sólo contiene un único protón, el cual tiene una propiedad denominada *espín* y que le hace comportarse como un pequeño imán con su polo norte y sur. La intensidad depende principalmente de la densidad de estos protones, pero puede verse profundamente modificada por el entorno de los mismos. El escáner de resonancia consta de un campo magnético muy intenso, homogéneo y uniforme, que actúa sobre los protones de hidrógeno de los tejidos (un sólo gramo de agua puede contener del orden de  $10^{23}$  protones de este tipo) y hace que éstos se alineen con respecto a él (al igual que lo harían unos pequeños imanes). En este estado, se administran impulsos de radiofrecuencia mediante una bobina. Los pulsos cambian la orientación de los protones de tal manera que cuando este pulso se interrumpe, los protones vuelven a su posición de equilibrio, liberando así energía en forma de señales de radio que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transforma en imá-

genes. Es justamente la señal de la *relajación* (el retorno espontáneo de los protones a su estado de equilibrio), la que aporta la información sobre la composición de los tejidos estudiados. La relajación corresponde por tanto al proceso de tendencia a la alineación de los protones con el campo magnético principal. Su velocidad relaciona con la constante de tiempo  $T_1$ <sup>33</sup>.

### OBTENCIÓN DEL CORTE

Para seleccionar un corte perpendicular al campo magnético principal, es decir, un corte axial, se introduce un *gradiente de campo* magnético a lo largo del eje del campo magnético principal. Un gradiente es una variación lineal de la intensidad del campo magnético que depende de la posición. Es decir, lo que se hace es variar levemente la intensidad de campo magnético que experimentan los protones a lo largo de dicho eje. Al experimentar diferentes intensidades de campo magnético también precesan a distintas *frecuencias de Larmor* (movimiento de precesión realizado a una velocidad angular determinada) y por tanto, ya no absorben la energía a la misma frecuencia.

La forma de seleccionar el corte es enviar un pulso a la frecuencia de precesión de los protones de la región de interés en presencia de un gradiente. Este pulso se denomina de *excitación o pulso de selección de corte*. Una vez que cesa el pulso de radiofrecuencia, los protones que han absorbido la energía y han pasado al estado antiparalelo, tienden a volver al estado de baja energía o paralelo. Esto lo hacen emitiendo una señal de radio a la frecuencia de precesión. Esta señal recibe el nombre de “señal de decaimiento de inducción libre” (*Free Induction Decay*, FID). Esa señal contiene información de todo el corte. Con varias de estas *FID* del mismo corte, obtenidas en una secuencia, y mediante su análisis matemático, podremos reconstruir una imagen que describa la distribución espacial de órganos y tejidos en ese corte<sup>34</sup>.

### CONTRASTE EN RESONANCIA MAGNÉTICA

El contraste de la imagen viene dado por los diferentes niveles de gris. Esto nos permite distinguir tejidos. El contraste es un fenómeno complejo que depende de

---

<sup>33</sup>Bloch formuló dos hipótesis para explicar las modalidades por las que los *momentos magnéticos* de los protones vuelven a su posición de equilibrio tras una excitación. De la ecuación de Bloch se deriva que los componentes del vector de magnetización de los protones, aumenta en el eje paralelo al campo principal de la máquina (eje Z) y disminuye en el plano transversal (plano XY) según constantes (denominadas T1 y T2 respectivamente) diferentes; siendo la disminución en el plano transversal mucho más rápida que la restauración en el eje paralelo al campo magnético de la máquina (Desgrez et al., 1991; Birn et al., 1999).

<sup>34</sup>Otro tipo de contraste es el SPIN-ECO, que se genera añadiendo un pulso adicional de 180° que permite eliminar el efecto de los campos magnéticos estáticos.

diversos factores. La densidad de protones de un tejido, los tiempos de relajación T1 y T2, y por último, el instante en que tenemos la imagen, es decir, de cuándo hagamos “clic” en la cámara fotográfica que es el escáner. Dependiendo de la posición en el tiempo de ese instante tendremos, o bien una imagen en densidad protónica, o bien una imagen en T1 (o más correctamente imagen ponderada en T1) o bien finalmente, una imagen ponderada en T2. Las imágenes ponderadas en T1 están más orientadas a la anatomía permitiendo detectar patologías que cursen con cambios morfológicos. Las imágenes ponderadas en T2 están más relacionadas con la fisiopatología. Por esto último, la imagen funcional se corresponde con imágenes ponderadas en T2.

### CAMPOS MAGNÉTICOS QUE INTERVIENEN

1. El campo principal (BO), habitualmente tiene intensidades de 0,5 a 4 teslas<sup>35</sup>.
2. Gradientes de campo: hace referencia a las variaciones lineales en función del espacio que se añaden transitoriamente al campo principal para poder localizar las señales que corresponden a cada vóxel<sup>3637</sup>.
3. Campo oscilante de alta frecuencia: se refiere al agente exterior que provoca la resonancia. Sus oscilaciones no son más que la traducción local del paso de una onda electromagnética del espectro de las radiofrecuencias<sup>38</sup>

El equipo de Imagen de Resonancia Magnética cuenta por tanto con los siguientes componentes fundamentales:

- Imán, creador del campo electromagnético y bobinas de gradiente.
- Antena emisora/receptora de radiofrecuencia.
- Ordenador.

---

<sup>35</sup>1 tesla una medida de fuerza magnética equivalente a 104 Gauss; el campo terrestre es de 0,5 Gauss, es decir  $5 \times 10^{-5}$  tesla

<sup>36</sup>Voxel: unidad mínima de volumen que contiene información tridimensional

<sup>37</sup>Debido a su intensidad y a la rapidez de instalación, los esfuerzos mecánicos que sufren las bobinas que los generan dan lugar a los clásicos “martilleos” percibidos (ruido intermitente de incluso 96dB en las secuencias más rápidas).

<sup>38</sup>Estas ondas están producidas por corrientes eléctricas que recorren unas bobinas generalmente llamadas antenas emisoras. Dado que la duración de las emisiones es muy breve (milisegundos), se les suele llamar impulsos.

Este equipo se encuentra dentro de un cuarto forrado de cobre en su interior para evitar la interferencia de ondas de radiofrecuencia que pudieran llegar del exterior (Jaula de Faraday).

Para la gestión de imágenes se sigue el estándar DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*).

### 3.9.2. RMN estructural. Segmentación manual

El neoestriado (caudado y putamen) posee un papel estratégico en el cerebro y se encuentra en el centro de los circuitos cortico-estriatales involucrados en la función ejecutiva, motivación, control de la inhibición y de los impulsos. Las alteraciones en este circuito se encuentran en la base de diversos trastornos neurocognitivos que pueden manifestar cambios en el volumen del estriado.

Las técnicas de neuroimagen in vivo como la RMN constituyen una forma de investigar la base estructural de los endofenotipos de las enfermedades neuropsiquiátricas. Se ha propuesto que los componentes estructurales como el *neoestriado*, puedan ser alterados físicamente por la enfermedad neuropsiquiátrica debido a cambios neuroplásticos y patoplásticos. Estos cambios volumétricos del neoestriado (caudado y putamen) se pueden cuantificar a partir de la RMN, pudiendo constituir un medio para determinar su papel en la enfermedad neuropsiquiátrica (Looi, 2011).

Hay actualmente dos métodos principales aplicados para la cuantificación de los cambios estructurales del cerebro in vivo utilizando imágenes de RM. Los aspectos clave en la cuantificación de los cambios cerebrales en la RM comprenden: I) Identificación de una estructura válida y medición fiable. II) La eficiencia de los métodos utilizados.

Tradicionalmente, el *gold standard* en términos de validez, ha sido la identificación manual de estructuras y medición por un experto, utilizando un protocolo estandarizado (Looi et al., 2008). La fiabilidad de estos métodos es evaluada a partir de la validez intra-evaluador, de la validez inter-evaluador y a partir de la correlación intra/inter-clase en estas medidas, consideradas como aceptables a 0.90 (nivel principiante) y como buenas a 0.95 (a nivel de expertos) (Looi et al., 2008, 2011). Podría discutirse que tales métodos, en los que participan expertos entrenados en la técnica, son menos eficientes en términos de tiempo, pero por otro lado, permiten ajustes e interpretaciones realizadas por estos evaluadores que no siempre son posibles con los procesos automatizados y en general requieren menos pre-procesamiento de los datos de MRI.

Las técnicas automatizadas dependen estrictamente del pre-tratamiento de los datos y de la homogeneización de la calidad de la imagen que permita el análisis algorítmico. Típicamente esto implica:

- a) Estandarización de la orientación de las exploraciones en el espacio tridimensional de Talairach.
- b) Ajuste de la intensidad de la señal y el ruido.
- c) Exclusión de las partes de la imagen no deseadas como por ejemplo el cráneo y el tejido del cuero cabelludo de la imagen.
- d) Dependiendo del algoritmo utilizado para definir los límites de la estructura de interés, la medición de la misma con niveles variables de entrada del usuario.

Por otro lado, los métodos automatizados pueden basarse en:

- a) La detección automática de los límites del tejido utilizando métodos matemáticos relativos a la forma y la intensidad de la señal.
- b) La asignación de una etiqueta a un volumen sobre la base de un mapa sobre el que estas estructuras se encuentran localizadas en un cerebro promedio.
- c) Los límites de selección utilizados por algún usuario o una combinación de estos métodos.

Estas modalidades de anatomía computacional permiten comparaciones y análisis de grupos (Looi, 2011). Según Looi, en la práctica la mayor parte de estas técnicas automatizadas requieren una introducción considerable de datos por parte del usuario, ya sea en relación a las decisiones con respecto a la transformación o con respecto al afinamiento de los parámetros utilizados.

Por otro lado, las representaciones tridimensionales de las estructuras cuantificadas por estos métodos suelen ser inspeccionadas por expertos, y los métodos automatizados se validan frente a la medición manual. Tales métodos son por tanto útiles para volúmenes grandes y mediciones rápidas, pero son más vulnerables a los artefactos derivados de la mala calidad de imagen (Looi, 2011).

En algunos casos, los cambios en los protocolos en estudios de RMN, pueden hacer imposible el análisis a partir de un algoritmo existente, debido a las variaciones en irremediables parámetros de imagen utilizados para el análisis automatizado. Del mismo modo, el *software* utilizado para ello, puede no estar disponible libremente

en diferentes lugares debido a la concesión de licencias, propiedad intelectual o consideraciones prácticas. En estos casos en los que tales enfoques automatizados no tienen éxito, es necesario volver al trazado y medición manuales.

Según Looi (2011), la segmentación manual implica la visualización de la imagen del cerebro en la pantalla de un ordenador y el uso de herramientas de software por parte de personal profesional especializado, con el fin de trazar el contorno del objeto de una manera seriada, corte por corte, generando lo que se conoce como una región de interés (ROI), en toda la extensión visible de la estructura. El *software* de análisis de la imagen almacena la información relativa a los límites y calcula el volumen. Para normalizar las técnicas de trazado manual, se suelen utilizar las imágenes en un plano en particular (axial, coronal o sagital), por lo general el plano de adquisición, el de más alta resolución. Las reglas se desarrollan en base a imágenes de referencia para la selección del corte en relación a puntos iniciales y finales, así como a los límites y contorno del objeto. Finalmente, la información relativa al volumen delimitado, conocido como volumen de interés (VOI), puede utilizarse para reconstruir la estructura en tres dimensiones.

La fiabilidad de trazado manual del núcleo caudado, como imagen de calidad, ha sido ampliamente evaluado. Se llegó a la conclusión de que los errores en la medición se pueden resumir en cuatro dominios fundamentalmente: corregible, pequeña (1-3%), intermedia (3-7%) y grande (10%)<sup>39</sup>. El uso de un solo observador para rastrear todos los VOI, tiene ventajas importantes ya que esto elimina el error interobservador. Gurleyik y Haacke (2002), en base a su análisis llegaron a la conclusión de que los datos volumétricos del núcleo caudado recogidos a través de distintos centros que utilizan métodos similares, deberían tener fiabilidad y permitir comparaciones entre los grupos.

El enfoque de los estudios de segmentación manual en esta línea, ha sido el de utilizar el mínimo tratamiento automatizado para desarrollar métodos que se puedan utilizar con la suficiente formación, en una variedad de ambientes y software de análisis de imagen, con el objetivo de fomentar un mayor número de estudios independientes basados en estas técnicas. Por supuesto, el software se utiliza para

---

<sup>39</sup>Los errores corregibles debido a la distorsión geométrica, errores de escala y volumen parcial, fueron del orden del 1%. Los pequeños errores fueron de volumen parcial aleatorios (difíciles de cuantificar), de error algorítmico (1%), de distorsión geométrica sin corregir (1%), y errores intraobservador (2-3%). Los errores intermedios se debieron a aquellos de volumen parcial no aleatorios en la selección de cortes (ROI) para la segmentación (5-7%) y los grandes errores se debieron al interobservador (hasta 10%) (Looi, 2011; Nguyen, 2012).

mostrar las imágenes al analista y para almacenar las mediciones, pero la identificación de la estructura y su medición se realizan por el analista, en base a un protocolo estandarizado.

Por estas razones y las indicadas anteriormente, el trazado manual por un sólo observador, se presenta como un método de notable interés en el campo de los cambios estructurales con RMN (Looi, 2011; Nguyen et al., 2012; Looi, 2008).

### TRAZADO DEL CAUDADO

El núcleo caudado se ha trazado de forma manual en estudios volumétricos de RMN en esquizofrenia y el trastorno esquizotípico de la personalidad (Levitt et al., 2002; Koo et al., 2006), en la enfermedad de Parkinson (Geng et al, 2006), en el envejecimiento normal (Raz et al., 2003) y en la demencia (Almeida et al., 2003). Estos estudios han demostrado cambios en el volumen del núcleo caudado en enfermedades neuropsiquiátricas específicas y el envejecimiento normal, con el potencial impacto sobre la función mediada por circuitos frontoestriatales.

Algunos grupos han delimitado manualmente el caudado en el plano coronal, pero este método plantea problemas en la separación del caudado y el putamen, fusionados anteriormente con el núcleo accumbens (rostral), mientras que la parte anterior de la cola, presenta problemas insuperables de efectos de volumen parcial oscureciendo la delimitación de la misma (Looi, 2011). La cola del núcleo caudado es difícil de rastrear en cualquier plano debido a su volumen relativamente pequeño y su estructura complicada. La cola del núcleo caudado se asemeja a una continuación del mismo con crecimiento logarítmico en espiral, a partir de un origen en el caparazón del núcleo accumbens, de tal manera que si fuera posible extraer una fórmula de crecimiento para la forma del caudado, el curso de la cola podría ser calculado (Ball, 2009). Sin embargo, la advertencia de este supuesto, es que una correspondencia simple en la forma, no necesariamente se traduciría en una correspondencia en la forma matemática (Ball, 2009)<sup>40</sup>.

---

<sup>40</sup>Otros grupos han adoptado enfoques que implican la creación de la demarcación inferior desde el núcleo accumbens a lo largo de la línea entre la comisura posterior y anterior (Lacerda et al, 2003; Riffkin et al, 2005). A partir de entonces, estos grupos han descrito los límites anterior, medial (ventrículo lateral), superior y lateral (cápsula interna), trazados a partir de puntos de referencia anatómicos, ya sean coronales (Lacerda et al, 2003) o con puntos de referencia a todos los planos (Riffkin et al., 2005). Geng y colaboradores (2006) proponen una alternativa que es rastrear el

En la revisión de la literatura sobre el trazado manual del núcleo caudado, se da una escasez de protocolos detallados. Se ha observado que el desarrollo de un conjunto de imágenes de referencia e instrucciones detalladas, podría mejorar la fiabilidad y validez de los trazados manuales del caudado. De esta manera se ha elaborado un protocolo que podría ser utilizado por los distintos investigadores, sin necesidad de desarrollarlos de manera individual para cada estudio por separado (Looi, 2011).

### **TRAZADO DEL PUTAMEN**

Por razones similares a las del caudado también se ha llevado a cabo un manual de trazado normalizado y basado en referencias para el putamen, y validado para facilitar el trazado en el plano axial. Los investigadores han rastreado principalmente el putamen en el plano coronal (Raz et al., 2003), mientras que otros han utilizado referencia a otros planos análogos a los que se han descrito para el caudado (Looi, 2011).

---

caudado en el plano axial y este grupo de investigación ha desarrollado protocolos para el trazado del caudado, que evita el problema de distinguir el núcleo accumbens de la parte anterior del caudado. Idealmente, el mejor plano en el que trazar el caudado es el plano en el que las imágenes de RMN fueron extraídas debido a la mayor resolución en este plano. Además, resulta útil en la delineación el uso de referencias a la simetría hemisférica y planos ortogonales de la segmentación manual axial del caudado y trazado de la cabeza y cuerpo del núcleo caudado (ver figura 8) (Looi, 2011).

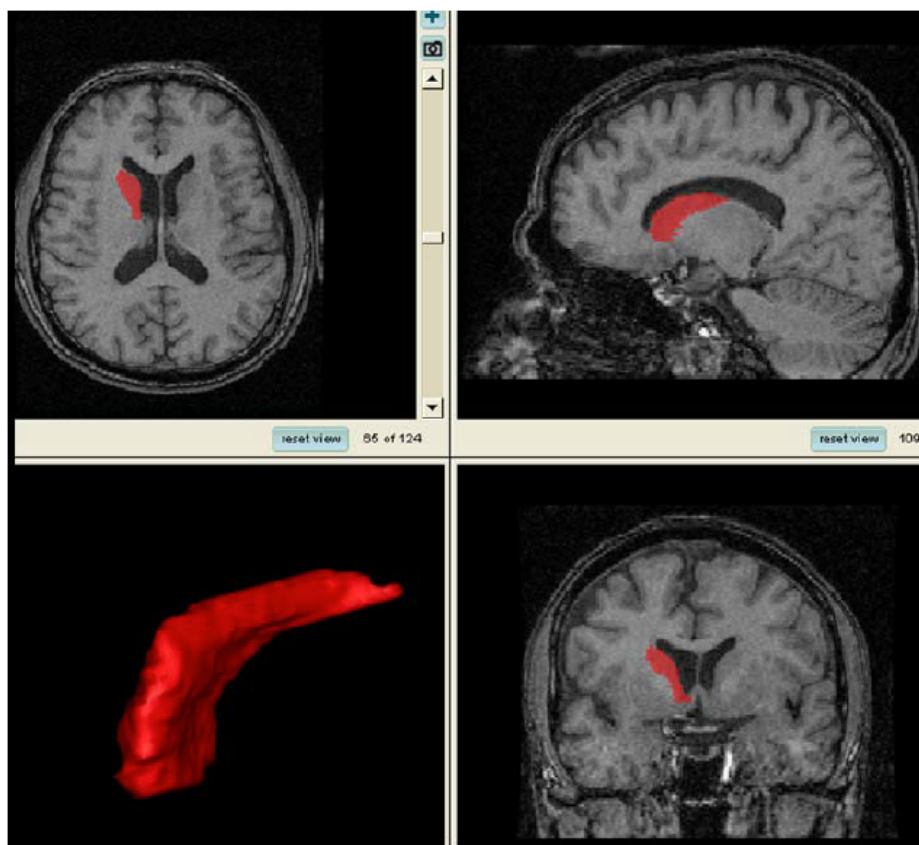


Figura 8: Trazado del caudado. 8. Extraído con el permiso del autor (de Looi, 2011).

### 3.9.3. Resonancia magnética funcional

La resonancia magnética funcional (RMNf) es una técnica que permite mapear, de forma no invasiva, el estado de activación cerebral. Esta herramienta es muy poderosa para la investigación en los trastornos mentales por varias razones: la disfunción cerebral podría ocurrir sin evidencia de cambios estructurales y la imagen funcional permitiría detectar anomalías cerebrales regionales; la imagen funcional se puede utilizar para estudiar una disfunción cerebral asociada a procesos cognitivos específicos o fenomenológicos; las anomalías cerebrales podrían ser el resultado de una conexión defectuosa entre regiones más que una disfunción de una región en particular y esto podría demostrarse con la neuroimagen funcional (Hoek et al., 1998).

## BASES NEUROFISIOLÓGICAS

El metabolismo energético cerebral en su conexión con la actividad neural es la base de la neuroimagen funcional.

Los procesos que se ponen en marcha al realizar una acción cerebral consumen energía, por lo que debido a la constante actividad cerebral, este requerimiento es continuo. En condiciones normales el cerebro utiliza glucosa como único metabolito para satisfacer la gran demanda energética, consumiendo el 60% de la glucosa total requerida por un individuo en reposo. Este alto requerimiento se mantiene relativamente constante incluso en las fases de sueño.

Además, el cerebro (2% del peso corporal) en su metabolismo utiliza más del 20% del oxígeno total consumido por un individuo. Si tenemos presente que no dispone de otros metabolitos de reserva como el glucógeno, el suministro de glucosa y oxígeno no puede ser por tanto interrumpido. Este aporte se produce mediante el flujo sanguíneo cerebral (CBF o *Cerebral Blood Flow*). Como consecuencia existe una intensa relación entre la actividad cerebral, el incremento de consumo de glucosa y el incremento de consumo de oxígeno. Estos metabolitos son llevados a las neuronas activas vía perfusión sanguínea, produciéndose un incremento del flujo regional cerebral. Así, los cambios en el flujo cerebral regional, en el volumen sanguíneo cerebral y el consumo de glucosa y oxígeno, son parámetros indirectos que reflejan la actividad cerebral (Maestu et al., 2008).

El aumento desproporcionado del flujo regional cerebral en relación con el consumo de oxígeno, provocará un incremento de sangre oxigenada localregional, siendo esa la base de los estudios de RMNf con técnica de contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (*Blood Oxygen Level Dependent* o BOLD), que utiliza los cambios paramagnéticos provocados por la hemoglobina desoxigenada (deoxy-Hb) como contraste interno.

El oxígeno intravascular se transporta unido a la hemoglobina. Cuando esta proteína está llena de oxígeno se denomina oxihemoglobina (oxy-Hb) y cuando lo cede, se transforma en deoxy-Hb. Esta al ser una sustancia paramagnética, genera cambios locales en la homogeneidad del campo magnético, los cuales pueden detectarse y medirse por resonancia magnética, mientras que la oxy-Hb al ser una sustancia diamagnética, no interfiere con el campo magnético externo. La actividad neuronal en una zona específica del cerebro aumenta el consumo local de oxígeno, lo que produce inicialmente disminución de la oxy-Hb e incremento de la deoxy-Hb en la zona funcional o activada. Los cambios de actividad cerebral local persisten por algunos segundos, aproximadamente 6 segundos, lo que en parte es una de las limitaciones de resolución temporal de la secuencia BOLD. Posteriormente la deoxy-Hb se lava o se mezcla en el flujo sanguíneo, lo que se refleja como disminución de la señal local y se genera la señal BOLD en T2, a este mecanismo también se le ha llamado acoplamiento neuro-vascular. Esta caída de concentración de la deoxihemoglobina, en relación a su propiedad paramagnética, provocará un aumento de señal en las imágenes de RMNf.

Los cambios metabólicos y hemodinámicos descritos son herramientas que nos permiten estudiar el funcionamiento cerebral. Los estudios con PET se basan mayoritariamente en los cambios metabólicos de la glucosa, mientras que los de RMN se asientan básicamente en los cambios hemodinámicos de perfusión y flujo sanguíneo.

Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de reposo con la de una condición de activación. En los estudios de RMNf se obtienen un gran número de imágenes cerebrales consecutivas. Los estímulos presentados pueden ser sensoriales, motores, cognitivos, visuales, de actividad mental requerida por parte del sujeto e incluso de actividad mental espontánea que el sujeto no puede controlar. La comparación de las imágenes adquiridas durante la estimulación, se comparan con las imágenes control. Dado que durante una tarea cualquiera pueden darse procesos cerebrales adicionales al que se pretende evaluar, es importante seleccionar

cuidadosamente las tareas que van a servir como activación y como control (Sunaert et al., 1998). El resultado final de un estudio de RMNf es un mapa en el cual, cada unidad espacial de información o voxel, viene representada por un valor estadístico que indica el grado de probabilidad de que en ese lugar se produjese un cambio de señal por azar (no relacionado con el paradigma de estimulación).

Dentro de las aplicaciones desarrolladas recientemente, la RMNf constituye una revolución en el estudio de la actividad cerebral, no sólo por su resolución espacial y por la exactitud para fusionar las imágenes funcionales con las estructurales, sino porque se trata de una técnica inocua que permite realizar estudios funcionales in vivo de forma no invasiva.

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Una vez que se han decidido las áreas cerebrales a estudiar, se han de establecer los siguientes parámetros:

- El paradigma: una tarea que el sujeto ha de realizar mientras se adquieren las imágenes. Habitualmente se elige un estado de reposo y un período de activación donde el sujeto realiza una actividad determinada.
- Los pulsos de secuencia: dependerán de nuestro equipo, del tamaño del área de interés y de la resolución espacio-temporal.
- El protocolo de análisis: tiene que permitir tratar la señal para minimizar las posibles fuentes de ruido y aumentar la relación señal-ruido, proceder al análisis comparativo y poder superponer el resultado obtenido sobre una imagen estructural de alta resolución para poder localizar la actividad.

## PARADIGMAS EMOCIONALES

El diseño del experimento o paradigma condiciona completamente los resultados. El crecimiento en la investigación en el ámbito de la emoción se ha debido, en parte, a la aparición de diversos conjuntos de materiales estandarizados para provocar emociones en contextos de laboratorio (ANEW) (Cacioppo y Gardner, 1999). Estos

materiales incluyen desde conjuntos de palabras (IADS) (Bradley y Lang, 2000), sonidos (Bradley y Lang, 2000) e imágenes (IAPS) (Lang y Bradley, 1995), hasta fragmentos de películas (Gross y Levenson, 1995; Hagemann et al., 1999), textos (ANET) (Bradley y Lang, 2010) e interacciones sociales (Roberts y Tsai, 2007; Yinon y Landau, 1987).

El IAPS<sup>41</sup> es una colección de más de 1000 fotografías en color –agrupadas en 20 conjuntos aproximadamente 60 imágenes– que representan objetos, personas, paisajes y situaciones de la vida humana cotidiana. Cada una de estas imágenes ha sido evaluada por más de un centenar de personas –hombres y mujeres– en las dimensiones afectivas de valencia (nivel de agrado o desagrado de la imagen), arousal o activación (nivel de activación/calma que provoca la imagen) y dominancia (nivel de control del sujeto sobre la imagen), utilizando una escala pictográfica. Este formato pictográfico hace a la escala intuitiva y universalmente comprensible, lo que permite usarla en personas con dificultades cognitivas y en culturas diferentes.

Dado que la información pictórica parece igualar las propiedades sensoriales del objeto o situación a la que se refiere, las imágenes de IAPS tienen la capacidad de activar estructuras cerebrales implicadas en las emociones y desencadenar fácilmente un patrón de respuesta emocional similar al que tiene lugar ante los estímulos verdaderos. Evidentemente la intensidad de la respuesta emocional provocada por las imágenes es menor que la que produciría el objeto o situación real, pero a pesar de ello estas son capaces de desencadenar los mismos cambios fisiológicos, conductuales y subjetivos (Lang et al., 1993).

Otra de las ventajas de la utilización de una base de imágenes es que éstas no requieren procesamiento lingüístico, por lo que pueden ser utilizadas para inducir estados emocionales en distintos países y en pacientes con deficiencias relacionadas con el lenguaje. Asimismo es importante el hecho de que las imágenes sean estímulos estáticos. El empleo de señales dinámicas como películas o historias –que contienen movimiento o desarrollo narrativo– complican enormemente la interpretación de la respuesta afectiva, sobre todo si se tiene en cuenta que muchas de las medidas psicofisiológicas de la emoción (por ejemplo la tasa cardíaca, los potenciales evocados), son sensibles a los cambios estimulantes a lo largo del tiempo. El uso de estímulos estáticos soluciona este problema y además, sus parámetros físicos –por ejemplo, tamaño de la fotografía, duración de la exposición, brillo, luminosidad, color y fre-

---

<sup>41</sup>El IAPS ha sido adaptado en población española (Moltó et al., 1999; Vila et al., 2001).

cuencia espacial- son fáciles de controlar y manipular experimentalmente (Bradley y Lang, 2007).

Por último es importante tener en cuenta la tarea que se le encomienda al paciente durante la RMNf, ya que el efecto de la tarea solicitada, como por ejemplo el juzgar la imagen percibida, se socia a actividad del CPFDL y es por ende diferente a la mera percepción y experimentación del mismo estímulo emocional que activaría el CPFVM. Es necesario por tanto tener en cuenta y distinguir entre efectos debidos a la tareas y aquellos debidos al propio estímulo.

### PREPARACIÓN DEL SUJETO PARA EL ESTUDIO

La preparación del sujeto es una cuestión de gran relevancia, ya que de su corrección dependerán los resultados que se obtengan. La propia situación de registro va a condicionar de manera determinante el experimento (limitación de movimientos, sonido ambiental, presentación de estímulos auditivos, posible ansiedad, etc). El objetivo es que, en el momento de realizar el registro haya sido controlado el mayor número de variables extrañas que puedan interferir.

Elementos a tener en cuenta:

- El entorno del tubo del imán y el ruido de los gradientes que genera desorientación y aturdimiento.
- Explicación y entrenamiento de los paradigmas fuera de la sala.
- Explicación de la importancia de la inmovilidad y aplicación de medios de sujeción.
- Chequeo en tiempo real de la calidad de la exploración: presencia de movimientos, generación de actividad, fallos en la adquisición de las imágenes.

### ESTABLECIMIENTO DE LA CONDICIÓN CONTROL

Esta es una de las tareas más importantes del investigador que debe seleccionar aquella tarea que elimine del análisis todo lo que no sean componentes de interés.

En numerosas ocasiones se establece como control un período de reposo, pidiendo al sujeto que no haga nada. Sin embargo, el sujeto puede estar realizando una tarea cognitiva y el cerebro sigue estando activo. Algunos autores sugieren la utilización de una tarea distractora o de control, que se deberá establecer de acuerdo a las necesidades de la investigación.

Diversos estudios concluyen la existencia de una serie de áreas que muestran una actividad permanente durante diversos estados de reposo y podrían incluir las cortezas mediales posteriores, la corteza lateral posterior, la corteza ventral prefrontal medial y la corteza dorsolateral prefrontal medial (Mazoyer et al., 2001; Shulman et al., 1997; Maestu et al., 2008).

## TIPOS DE DISEÑO

Una distinción fundamental en el tipo de diseños es: diseños en bloques y diseños ligados a eventos (*Event Related* o ER). El diseño en bloques es más sencillo en su generación y análisis pero con una activación más robusta. El diseño en eventos permite una mayor resolución temporal de la técnica.

En el caso más sencillo, los ensayos se agrupan en bloques de reposo y en bloques con la tarea de interés (aunque pueden incluir más de 2 condiciones), de tal manera que es el resultado de una agrupación temporal fija de los estímulos. El bloque diseñado para evocar un proceso cognitivo específico es el bloque experimental o de interés. Este se alternará con los bloques denominados de control, que estarán diseñados para que evoquen todos los procesos cognitivos presentes en el bloque de actividad excepto el proceso de interés. De esta forma, las diferencias en la actividad neural entre las dos condiciones serán atribuibles al proceso objeto de estudio (Aguirre, 1999; Maestu et al., 2008).

En el diseño ligado a eventos, los estímulos se distribuyen de manera aleatoria.

## CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO EN BLOQUES

La duración de los bloques es uno de los principales parámetros a tener en cuenta. Algunos autores han señalado que la duración y longitud óptima de los bloques

para obtener una potencia de contraste máxima, se encuentra entre los 14 y los 20 segundos (Maestu et al., 2008). El número de bloques es otra variable de interés ya que cuanto mayor sea el número de bloques, mayor será la potencia de contraste. Sin embargo, una gran cantidad de bloques aumentará la duración del estudio y por extensión, todos los efectos negativos asociados al cansancio del sujeto, a la habituación a la tarea, etc. Por ello, es preciso equilibrar la balanza entre la validez psicológica y la potencia del contraste deseada, en función de las necesidades del estudio.

Otro parámetro de interés es la duración de los estímulos. En los diseños de bloques, para aumentar la sensibilidad del estudio, hay que maximizar el tiempo en el que el estímulo está presente y minimizar el intervalo entre estímulos (*Interstimulus Interval* o ISL).

En cuanto al número de condiciones se recomienda que éstas sean las menos posibles. Pero si el trabajo obliga a incluir varias condiciones, es preferible que éstas se realicen dentro de la misma secuencia, bajo las mismas condiciones de registro.

Para la realización del experimento y poder estimular al sujeto es necesario disponer de una tecnología y material:

- Equipo de RMN y estimulación. Dependiendo del mismo se seleccionarán la secuencia de pulsos con la que vamos a detectar la señal.
- Un paradigma, que determina la forma de aplicación del estímulo a estudiar.
- Equipo informática para el procesado de la señal, análisis estadístico y presentación de los resultados.

Todos los instrumentos que se utilicen dentro del imagen deben estar preparados para distorsionar el campo magnético lo menos posible. La mayoría de los estudios implican la presentación de estímulos tipo visual o tipo auditivo (también olfativos, táctiles, etc). El ideal es la presentación automatizada de estos estímulos.

Dentro del tipo de estímulo, el sistema visual ha sido de gran interés y se conocen bastantes de sus características de funcionamiento. . La estimulación visual permite al experimentador diseñar gran cantidad de experimentos cognitivos (lenguaje, memoria, atención, percepción, etc). Los estudios de RMNf son compatibles con

las fotografías y vídeos generados y presentados por ordenador, lo que permite un control preciso de los tiempos. En general se utilizan materiales que ni afectan ni se ven afectados por el campo magnético (pantallas de cristal líquido, pantallas de proyección translúcidas, etc). Es importante que se mantengan los parámetros seleccionados de resolución espacial (ángulo visual), temporal (vídeos o presentación rápida de estímulos máscaras; imágenes por segundo, etc), de intensidad y de color (luminancia, etc) (Maestu et al., 2008).

#### POST-PROCESADO EN RMNf

Es un tratamiento digital que se aplica sobre las imágenes de RMNf una vez generadas por el escáner y que persigue la mejora de la calidad de las mismas:

- Mejorar la relación señal/ruido.
- Corregir determinados artefactos.
- Normalizar las imágenes.

Una vez mejorada la calidad de las imágenes, el análisis estadístico requiere varios niveles de estudio:

- Detección de actividad para cada tarea.
- Comparación entre las tareas de distintos sujetos.
- Comparación de los diferentes grupos (normales frente a pacientes).

A continuación se describen brevemente los pasos más habituales de los que consta el post-procesado:

a) Registro: dado que es casi imposible conseguir que el sujeto se mantenga absolutamente inmóvil y debido a la rapidez de la adquisición, con frecuencia las imágenes se desplazan unas con respecto a otras. El registro consiste en un realineamiento geométrico de todas las imágenes mediante transformaciones rígidas afines, con 6 grados de libertad. Una vez que es evaluado matemáticamente este desajuste, se hace necesario realinear y reorientar las imágenes respecto de la primera. En caso de no hacerse, aparecen falsos positivos y negativos fundamentalmente en bordes de la imagen (ej. el cráneo, límite de los ventrículos, etc).

b) Unwrapping: pretende corregir los potenciales falsos positivos derivados de la secuencia EPI, ya que debido a los rápidos cambios de fase que se producen y la baja intensidad de señal, se dan pérdidas significativas en la imagen, en particular en zonas óseas de carácter no lineal y además, con una apreciable merma en el campo de la imagen funcional respecto de la imagen anatómica.

c) Corregistro: registro de imágenes provenientes de diferentes modalidades de imagen o de la misma modalidad, pero con información anatómica y funcional respectivamente.

d) Corrección del tiempo de corte (*Slice Timing Correction*): cada corte de volumen (secuencia de imágenes en un tiempo determinado), es adquirido en instantes de tiempo diferentes aunque sucesivos, por lo que no se corresponde con el mismo instante en la ejecución de la tarea por parte del sujeto. Por medio de interpolaciones matemáticas se puede regenerar el estudio.

e) Filtrado paso bajo: se utiliza para eliminar ruido de alta frecuencia y algunos artefactos.

f) Eliminación de las tendencias lineales (*Linear trend removal*): por los falsos positivos y negativos que puedan aparecer como consecuencia de las diferencias en la amplitud de la señal al principio de la tarea con respecto al final de ésta.

g) Suavizado: consiste en el filtrado gaussiano que busca mejorar la relación señal/ruido tanto en la imagen como en la señal a lo largo del tiempo. El inconveniente, pero sólo aparente, es que el suavizado tiende a difuminar la imagen: detalles, bordes, etcétera.

h) Normalización: sólo es necesario cuando se quieren realizar comparaciones con otros sujetos o cuando se quiere asociar un área de la anatomía del sujeto con un área a un atlas. Se puede utilizar el ajuste a la rejilla de Talairach o bien el ajuste a cerebro normalizado del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). Talairach, el más antiguo y referenciado en la literatura médica, se realizó sobre un cerebro de un determinado sexo mientras que el cerebro MNI tiene la ventaja de ser el promedio de numerosos casos (Maestu et al., 2008).

## EQUIPAMIENTO DE LA SALA

- Sistema de comunicación Audio/vídeo y recogida de respuestas compatible: auriculares neumáticos, gafas LCD, pantalla LCD/LED, cañón en sala de operador, touchpad.
- Sistemas específicos para análisis de determinados sistemas.
- Software de generación y presentación de estímulos y órdenes, con posibilidad de sincronización con el equipo principal.

### 3.10. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN TCA

La combinación de los métodos clásicos neuropsicológicos con los avances en la investigación de la psicología cognitiva y técnicas de neuroimagen, son los mejores métodos de estudio de la estructura y función cerebral en sujetos vivos.<sup>42</sup>

Los estudios de neuroimagen en TCA han proliferado en las últimas décadas, tanto estructurales como funcionales y usando paradigmas de lo más diversos. Aunque en la actualidad no se ha definido un biomarcador específico para los TCA, parece que cada vez estamos más cerca de la consecución de este objetivo.

Hasta la fecha el problema ha sido la elevada variabilidad entre los estudios de neuroimagen con respecto a la regiones implicadas elegidas y los paradigmas utilizados (obviando las dificultades que la alta conectividad cerebral genera en cualquier trabajo que intente estudiar las redes neurales), las dificultades de la metodología, la falta de grupos control y los resultados pobres. Muchas de estas limitaciones resultan difíciles de superar pero se ha conseguido un notable avance (ej. en la tecnología utilizada).

Se han sugerido por tanto la existencia de cambios en algunos de los sistemas neurales, sin que se haya dilucidado si son causa o consecuencia de los TCA. En lo que se refiere a las técnicas utilizadas, se han preferido métodos de imagen no invasivos para la exploración de la función cerebral, que permiten analizar tanto el metabolismo, como la neurotransmisión y la perfusión cerebral: tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón único (SPECT), resonancia magnética estructural (RM), con imagen espectroscópica (DTI) y resonancia magnética funcional (RMNf) (De Anta et al., 2010).

#### 3.10.1. Estudios de neuroimagen en anorexia

##### ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

En una revisión mostrada en el libro de Hoek y colaboradores, la mayoría de los estudios realizados en pacientes con anorexia han sido realizados durante la fase aguda

---

<sup>42</sup>Las técnicas modernas de imagen estructural y funcional, permiten comprobar diferentes hipótesis postuladas sobre los circuitos cerebrales que median en funciones cognitivas, emocionales y sensoriales específicas. La combinación de técnicas neuropsicológicas y de imagen cerebral, permite el estudio de diferentes vías córtico-estriatales implicadas en la patogénesis de los trastornos del comportamiento alimentario.

de la enfermedad, es decir, en pacientes con bajo peso y en los que generalmente se ha mostrado atrofia cortical así como ensanchamiento de los surcos y los ventrículos cerebrales (Hoek et al., 1998).

La reversibilidad de esta atrofia cerebral fue notificada por primera vez en un estudio de casos de pacientes con AN recuperadas a las que se volvió a realizar un TAC craneal (Heinz et al., 1977; Sein et al., 1981), que dio lugar al nombre de “pseudatrofia”. A partir de entonces se sucedieron estudios controlados con muestras mayores de pacientes con AN que encontraron estas disminuciones de volumen (Frank et al., 2004; Kornreich et al., 1991), si bien aparece una normalización parcial de estas alteraciones con la recuperación que sugiere que los cambios estructurales podrían ser reversibles y simplemente acompañar el síndrome clínico (Wagner et al., 2006), no está claro si vuelven a la normalidad por completo con la normalización del peso (Golden et al., 1996; Swayze et al., 1996).

Por otra parte, sigue resultando incierto si estos constituyen modificaciones generales del cerebro o son específicos de regiones particulares. Los estudios más extensos estructurales han sido llevados a cabo por el equipo de Katzman y colaboradores (Katzman et al., 1996). Este grupo en un estudio realizado con 13 mujeres adolescentes AN, encontró una reducción en la materia gris y la materia blanca totales, así como un aumento de volumen de LCR durante el estado enfermedad. Por el contrario, en una cohorte de enfermos de AN, BN y controles, otro grupo (Hussain et al., 1992) evaluó el plano medial sagital adquirido mediante RMN, encontrando una reducción de tamaño a nivel del cerebro medio y del tálamo en las AN, pero sin alteraciones en la sustancia gris. El equipo de Lambe y colaboradores (Lambe y Mikulis, 1997) con un grupo de AN recuperadas, encontraron que aparecía una reducción de la materia gris y un aumento de volumen de LCR al compararlas con los controles, pero un mayor volumen de materia gris y menor volumen de LCR en comparación con los sujetos enfermos. Otro estudio (Lambe et al., 1997), longitudinal con seis mujeres durante el estado enfermedad y después de la recuperación del peso, mostró que el volumen de sustancia blanca se recobraba después con la restitución del peso, pero persistía un déficit de materia gris y volumen de LCR. Trabajos más recientes, encuentran un aumento de la sustancia gris de la parte antero-ventral de la ínsula derecha en la AN, durante la enfermedad y tras su recuperación, y en el lado izquierdo en el grupo BN frente a los controles. El volumen del estriado dorsal aparece disminuido en tamaño en las AN y BN y parece predecir la sensibilidad al refuerzo en todos los grupos (Frank et al., 2013).

Aunque todavía no se conoce el motivo de los cambios de volumen cerebral, se han propuesto distintas hipótesis para los mismos, como la deshidratación, la malnutrición e incluso la la hipercortisolemia propia de la anorexia (Gwirtsman et al., 1989) relacionándose con el ensanchamiento de los surcos cerebrales (Swayze et al., 1996). Recientemente, se ha visto que el tamaño mesial-temporal (complejo hipocámpico-amigdalino), aparecía reducido en la AN, pero no existía ninguna relación con los niveles hormonales, incluyendo el cortisol libre en orina. No está claro si este hallazgo se limitó a la corteza temporal mesial o fue extendido a todo el cerebro, por lo que su interpretación resulta compleja.

Otra cuestión es si las alteraciones de masa cerebral contribuyen a los cambios cognitivos o de estado de ánimo en la AN, lo cual no ha sido estudiado en detalle. En un estudio que incluía pacientes con AN y BN, no se encontró correlación entre el ensanchamiento de los ventrículos y los resultados en un prueba de atención (Krieg et al., 1989b). Kingston y colaboradores combinaron imágenes estructurales con evaluaciones psicológicas como ansiedad, depresión, atención y memoria, en 46 pacientes AN hospitalizados, antes y después de la recuperación de peso, en comparación con controles. No se encontraron correlaciones significativas, lo que sugería que no existía especificidad del trastorno en relación con un comportamiento o simplemente no se disponía de métodos de análisis suficientes (Kingston et al., 1996). Palazidou y colaboradores encontraron que el aumento de los surcos cerebrales en el TAC se correlacionaba de manera inversa con el test de dígitos en 17 pacientes con AN.

A modo de resumen, estos estudios parecen indicar que durante el estado de enfermedad, la sustancia gris y la sustancia blanca pierden volumen y que al menos parcialmente vuelven a la normalidad con la recuperación del peso, aunque algunos trabajos más recientes sí que han hallado cambios estructurales que se mantienen en el tiempo incluso tras la remisión de la enfermedad. Estos hallazgos parecen no ser específicos y no se han podido correlacionar con el comportamiento de estas pacientes.

#### ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (EN REPOSO)

En estudios de metabolismo cerebral, PET y SPECT se han utilizado para examinar el metabolismo en distintas regiones cerebrales en estado de reposo. La mayoría de

los estudios que han evaluado la actividad del cerebro en estado de reposo en la AN han utilizado SPECT.

El equipo de Gordon y colaboradores encontró que 13 de 15 pacientes con AN, presentaban hipoperfusión unilateral del lóbulo temporal y que esta persistía en los sujetos estudiados tras la recuperación del peso (Gordon et al., 1997). Otro estudio con dos pacientes diagnosticadas de AN mostró una hipoperfusión bilateral en regiones frontales, temporales y parietales que se normalizaba tras tres meses de remisión (Kuruoglu et al., 1998). El grupo de Takano halló hipoperfusión en la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada anterior, e hiperperfusión en el tálamo y el complejo de hipocampo-amigdalino (Takano et al., 2001); Chowdhury y colaboradores encontraron hipoperfusión unilaterales temporo-parietal y frontal en sujetos adolescentes con AN (Chowdhury et al., 2003); y Rastam y colaboradores una hipoperfusión temporo-parietal e hipoperfusión orbitofrontal, tanto en pacientes AN enfermas como recuperadas (Rastam et al., 2001).

Pocos estudios han evaluado el metabolismo de la glucosa mediante PET, habiendo mostrado la mayoría de ellos una disminución del metabolismo global en la corteza cerebral y un hipometabolismo relativo en córtex parietal y frontal superior, con hipermetabolismo en córtex frontal inferior y núcleo caudado (Delevenne et al., 1995, 1996, 1997). La recuperación ponderal parece revertir estas diferencias, pero no el hipometabolismo relativo parietal ni el hipermetabolismo relativo frontal inferior, por lo que se interpreta que el hipometabolismo relativo parietal es la posible causa de la distorsión de la imagen corporal que presentan estas pacientes. La ansiedad y la hipervigilancia se relacionaron en estos estudios con el aumento de actividad de los núcleos caudados.

Varios trabajos han examinado la actividad de los GB en la AN. Herholz y colaboradores en un estudio con PET sobre 5 mujeres diagnosticadas de AN -durante la enfermedad y tras la recuperación- y 15 varones como control, en estado de reposo, encontraron un hipermetabolismo bilateral de los caudados en las pacientes anoréxicas enfermas, comparadas con los controles y las AN recuperadas. No se encontraron diferencias entre los controles y las pacientes recuperadas. Ante estos resultados hipotetizaron que las pacientes con AN presentaban una mayor vigilancia o, como el caudado se ha implicado en el inicio de la conducta alimentaria, esta hiperactivación podría tener un posible papel patofisiológico en la AN (Herholz, 1987). En la discusión comentaban que a pesar de que la medición del metabolismo de glucosa

depende, hasta cierto punto, del tamaño de las estructuras cerebrales, la reducción cerebral en la AN se presentaría como un aparente hipometabolismo, lo opuesto a este hallazgo. Más tarde el equipo de Delvenne (Delvenne et al., 1995), en otro estudio con PET, no replicó estos resultados.

Para una revisión más completa ver el trabajo del equipo de Kaye donde se realizó una revisión de los principales estudios disponibles (ver figura 9).

En conjunto, los estudios en estado de reposo más frecuentemente sugieren alteraciones en las regiones temporo-parietales y de la corteza cingular durante el estado de enfermedad y algunos trabajos proponen alteraciones persistentes en estas mismas áreas tras la recuperación del peso. Esto podría ser un hallazgo potencialmente importante dado que la corteza temporo-mesial está implicada en el procesamiento emocional, y el aumento de la ansiedad en la AN podría estar relacionada con una función de la amígdala alterada. Sin embargo, los estudios han sido generalmente pequeños y se necesita la replicación por subgrupos estratificados (AN restrictivo y compulsivo-purgativo), con el fin de aclarar los resultados.

### ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN AN (CON ACTIVACIÓN)

Los trabajos de neuroimagen con paradigmas de activación cerebral (RMNf y SPECT), se han realizado en conjunción con tareas que están destinadas a provocar activación cerebral en áreas que podrían ser específicas en la fisiopatología de las AN.

En los estudios con RMNf, la mayoría han utilizado paradigmas de alimentos y siluetas corporales, dada la importancia que se ha dado a la alteración en la percepción corporal de estas pacientes, como síntoma nuclear que puede preceder y condicionar el resto de la sintomatología<sup>43</sup>. Asimismo se han utilizado paradigmas de alimentos y siluetas corporales como estímulos aversivos (incluso cuando las imágenes utilizadas han sido extraídas del IAPS) para el estudio del procesamiento y regulación de las emociones en TCA.

---

<sup>43</sup>Esto ha llevado a pensar que individuos con TCA pueden tener alteraciones funcionales en los sistemas cerebrales que se encargan del procesamiento de la imagen y el tamaño corporal. Estos sistemas cerebrales engloban por una parte, la percepción visual de imágenes corporales y por otra, el cómo está constituido el mapa del propio cuerpo, el esquema corporal. La percepción visual estaría localizada en la corteza cerebral occipito-temporal y responde a imágenes del cuerpo humano y partes de éste y la representación del esquema corporal dependería de un circuito neuronal que incluye corteza parietal derecha que conecta con el tálamo.

**TABLE. FUNCTIONAL BRAIN IMAGING STUDIES IN ANOREXIA NERVOSA AND BULIMIA NERVOSA**

Authors	Year	Method	Activation	ILL	REC	N	Frontal cortex	left	right
AN "resting" studies									
Delvenne et al <sup>29</sup>	1995	PET FDG		AN-R, AN-B/P		20	▼		
Nozoe et al <sup>34</sup>	1995	SPECT		AN*		8	nl		
Gordon et al <sup>24</sup>	1997	SPECT		AN*		15			
Kuruoglu et al <sup>25</sup>	1998	SPECT		AN-B/P		2		▼	▼
Takano et al <sup>26</sup>	2001	SPECT		AN-R, AN-B/P		14		▼	▼
Rastam et al <sup>28</sup>	2001	SPECT		AN-R, AN-B/P	AN-R, AN-B/P	21		▼	▼
Chowdhury et al <sup>27</sup>	2003	SPECT		AN*		15		▼ (2 of 3)	▼ (1 of 3)
Audenaert et al <sup>46</sup>	2003	SPECT 5-HT <sub>2A</sub>		AN*		15		▼	nl
Frank et al <sup>47</sup>	2002	PET 5-HT <sub>2A</sub>			AN-R	16	nl		
Bailer et al <sup>64</sup>	2004	PET 5-HT <sub>2A</sub>			AN-B/P	10	nl		
AN "activation" studies									
Nozoe et al <sup>34</sup>	1995	SPECT	Eating food	AN*		8	nl		
Naruo et al <sup>35</sup>	2000	SPECT	Food images	AN-R		7	nl		
Naruo et al <sup>35</sup>	2000	SPECT	Food images	AN-B/P		7		nl	▲
Gordon et al <sup>46</sup>	2001	PET rCBF	Food images	AN*		8	nl		
Ellison et al <sup>37</sup>	1998	fMRI	Food images	AN*		6	nl		
Seeger et al <sup>40</sup>	2002	fMRI	Body image	AN*		3	nl		
Wagner et al <sup>41</sup>	2003	fMRI	Body image	AN-R		15		▲	▲
Uher et al <sup>39</sup>	2003	fMRI	Food images	AN-R	AN-R		▲		
BN "resting" studies									
Hagman et al <sup>61</sup>	1990	PET FDG		BN		8		▲	▼
Andreason et al <sup>60</sup>	1992	PET FDG		BN		11		nl	▼
Delvenne et al <sup>31</sup>	1997	PET FDG		BN		11	nl		
Nozoe et al <sup>34</sup>	1995	SPECT		BN		5		nl	▲
Frank et al <sup>62</sup>	2000	PET			BN	9	nl		
Tauscher et al <sup>68</sup>	2001	SPECT 5-HTT		BN		10			
Kaye et al <sup>65</sup>	2001	PET 5-HT <sub>2A</sub>			BN	9	▼		
Tiihonen et al	2004	PET 5-HT <sub>1A</sub>		BN		8	▲		
BN "activation" studies									
Frank et al <sup>64</sup>	2004	fMRI	Sweet taste		BN				

ILL=illness; REC=recovered; AN=anorexia nervosa; PET=positron emission tomography; FDG=fluoro-deoxyglucose; AN-R=anorexia nervosa, bingeing/purging type; SPECT=single photon emission computed tomography; ▲=increased compared with controls; 5HT<sub>2A</sub>=serotonin transporter; 5-HT<sub>1A</sub>= serotonin receptor 1A.

Frank GK, Bailer UF, Henry S, Wagner A, Kaye WH *CNS Spectr.* Vol 9, No 7. 2004.

Figura 9: Estudios de neuroimagen funcional en AN y BN. De Frank et al., 2004

### a) PARADIGMAS DE IMÁGENES CORPORALES

Han utilizado imágenes corporales tanto del propio sujeto como de otros, siluetas distorsionadas, o imágenes de diferentes tamaños corporales.

En las pacientes con AN se encontró una activación en la parte derecha de la amígdala al confrontarlas con su propio cuerpo distorsionado que no se observó en controles. Estos resultados sugerirían que estímulos aversivos -con valencia negativa- y relacionados con la ansiedad, activarían la parte derecha de la amígdala en pacientes con AN (Seeger et al., 2002). Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio contaba con una pequeña muestra y los resultados no son concluyentes (Breiter et al., 1996). En un trabajo de seguimiento con una muestra mayor y más homogénea, utilizando el mismo paradigma, el grupo de Wagner y colaboradores encontró que no aparecía activación amigdalar, pero sí una hiper-respuesta en áreas cerebrales relacionadas con el córtex visual y las redes de atención y control (área de Brodman 9); así como con el lóbulo parietal inferior (área de Brodman 40), incluyendo la parte anterior del surco intraparietal (Wagner et al., 2003). Estas últimas están específicamente implicadas en el procesamiento visuoespacial. Estos hallazgos hacen menos clara la implicación de los circuitos cerebrales de la ansiedad, pero sugieren alteraciones perceptuales que podrían relacionarse con un fenómeno de negligencia (Mesulam, 1999).

Otro estudio relacionado con la percepción de la imagen corporal, utilizaba tres tipos de imágenes distintas: sobrepeso, normal e infrapeso, con dos grupos de pacientes (AN y BN) y un grupo control. El motivo de contrastar diferentes tamaños corporales es poder identificar en concreto, la correlación cerebral de la percepción del tamaño corporal y su evaluación afectiva. El patrón de respuesta cerebral incluía una menor activación del giro fusiforme en pacientes respecto a controles ante imágenes con sobrepeso. El considerar las imágenes de sobrepeso como estímulos aversivos, explicaría la menor actividad cerebral en relación a la mayor sensación de aversión manifestada por el sujeto hacia la imagen. Con respecto a la respuesta emocional que el estímulo produce en el sujeto, se encontró también una mayor activación en corteza prefrontal ápico-medial y lóbulo temporal medial-inferior, incluyendo la amígdala. Parece que esta diferencia de activación en función de la experiencia subjetiva del sujeto, hacía que el estímulo pudiera estar más claramente relacionado con estímulos de tipo alimentario (Uher et al., 2005).

El equipo de Sachdev en otro estudio de RMNf, utilizó como paradigma imágenes digitales del propio sujeto y de otros. Se observó que el procesamiento, tanto de imágenes propias como no propias en sujetos control, activaban regiones occipito-temporales (que incluye corteza visual secundaria), así como corteza prefrontal dorso-lateral y cerebelo, que indican procesamiento cognitivo. Además, había activación del giro parahipocampal y el giro fusiforme, ambos implicados en el procesamiento de emociones. En pacientes con AN el procesamiento de imágenes no propias no difería de los controles, mientras que sí se observaba una ausencia de activación cuando se les mostraba su propia imagen corporal, lo que sugeriría una posible supresión del procesamiento cognitivo, perceptual y emocional en estas pacientes. Por otro parte, también se observó una gran activación de la ínsula al ver la propia imagen corporal en los controles, que no mostraban las pacientes. Si tenemos en cuenta que la ínsula es clave en la representación del esquema corporal, esta diferencia de actividad podría explicar porqué las pacientes con AN distorsionan la imagen de sí mismas (Sachdev et al., 2008).

Son muchas otras las investigaciones que han empleado las siluetas corporales como estímulo en el paradigma de RMNf, pero con metodologías diversas: Fladung y colaboradores encuentran activación de áreas con el estriado ventral ante imágenes del propio cuerpo en pacientes AN enfermas (Fladung, 2010); Miyake y colaboradores, una activación del CPFVM izquierdo ante palabras negativas relacionadas con el propio cuerpo en ANcp y BN, y de la amígdala en ANr y ANcp (Miyake et al., 2010); Vocks y colaboradores, una mayor activación amigdalara en el grupo de AN frente a BN y un grupo control, al mirar imágenes corporales de otras mujeres (Vocks et al., 2010); y Beato y colaboradores encuentran hiperactivación del córtex parietal izquierdo y córtex frontal superior derecho al pasar de imagen neutral a su propia imagen corporal (Beato et al., 2008).

#### b) PARADIGMAS DE IMÁGENES DE ALIMENTOS

Distintos son los paradigmas que utilizan imágenes de alimentos (también usados con frecuencia en RMNf). En el caso de la AN, se observa un aumento del flujo sanguíneo regional cerebral en el lóbulo frontal mientras comen (Nozoe et al., 1993); otro estudio que implicaba la imaginación de alimentos en SPECT, daba como resultado una mayor activación parietal y prefrontal del lado derecho de las ANcp en

comparación con los controles y ANr (Naruo, 2000); y en otros en las que las pacientes con anorexia son expuestas a imágenes de bebidas de alto contenido calórico, aparece un aumento de actividad en áreas frontales, ínsula y amígdala (Ellison et al., 1998), identificando las mujeres con anorexia, los estímulos de alimentos como amenazantes o desagradables. Sin embargo, estos resultados no fueron replicados por otro estudio que usaba PET en el que sólo se vio activación en zonas del córtex visual y asociativo, en 7 pacientes con AN expuestas a imágenes de comidas altamente calóricas (Gordon, 2001).

En un estudio posterior, se trató de demostrar que las alteraciones encontradas eran un marcador de rasgo y no de estado, eligiendo una muestra de enfermas totalmente recuperadas de la enfermedad. Como paradigma se utilizaron fotografías de alimentos a la vez que estímulos emocionales extraídos del IAPS (International Affective Picture System), en tres grupos de comparación que incluían pacientes con AN crónica, pacientes recuperadas de AN restrictiva y sujetos sanos. Los hallazgos sugieren que las alteraciones observadas previamente (activación en corteza cingular anterior y prefrontal medial), aparecen tanto en las pacientes con enfermedad crónica como en las pacientes recuperadas ante estímulos alimentarios, pero no ante estímulos emocionales aversivos. Por tanto, estos autores considerarían dichas anomalías como posibles marcadores de rasgo para la AN (Uher et al., 2003). Investigaciones en esta misma dirección realizadas por el mismo equipo, corroboran estos datos, sugiriendo además una activación disminuida en el lóbulo parietal inferior y corteza occipital, ante estímulos visuales de alimentos tanto en AN como BN (Uher et al., 2004).

Más recientemente A.B Joos y colaboradores encontraron una hiperactivación en la amígdala derecha (Joos et al., 2011) y una disminución en la actividad del CCA en pacientes con ANr, cuando se les exponía a estímulos de alimentos, los cuales se han interpretado como una representación de los circuitos de feedback negativos del procesamiento emocional.

### c) PARADIGMA ESTÍMULOS DE REFUERZO POSITIVO

Por último, estudios más recientes que han utilizado la visualización de estímulos de refuerzo positivo (Van Kuyck et al., 2009; Kaye et al., 2009; Van den Eynde y Treasure, 2009; Wagner et al., 2010; Cowdrey et al., 2011; Fladung et al., 2013), han

mostrado una alteración en la activación de las regiones “*bottom-up*” mesolímbicas, asociadas con los estados somáticos (ej. apetito), como el estriado, hipocampo, amígdala, hipotálamo y cerebelo. Otros encuentran un desbalance en el procesamiento emocional de estímulos de refuerzo (ej. monetario) en las AN, con una hiperactivación del caudado como respuesta estratégica ante el estímulo (opuesto a una respuesta esperable más hedónica) (Wagner et al., 2007) y mayor activación durante el estado de enfermedad (Herholz et al., 1987) y frente al grupo BN (Krieg et al., 1991). La mayor parte de estos hallazgos se dan junto con un aumento de la activación en regiones prefrontales “*top-down*”, vinculadas a la evaluación cognitiva, atención y funcionamiento ejecutivo (ej. memoria de trabajo, orientación a objetivos, autoreferencia, evaluación y saliencia) como por ejemplo el CPFDL, CPFVM, COF y ACC.

Además parece existir una fuerte indicación de que varias modalidades de neuroimagen (PET, SPECT) podrían distinguir los subtipos de AN (ej. restrictivas frente a purgativas), a partir de mayores o menores activaciones de estas regiones frente a estímulos apetitivos (Pietrini et al., 2011). De hecho, estudios de RMNf muestran una alta activación del CPFDL cuando se piensa en comida en pacientes con AN (Brooks et al., 2011, 2012), y este área está implicado de manera importante tanto en la supresión del apetito, como en la memoria de trabajo (Burger y Stice, 2011; Hollmann et al., 2012). Investigaciones neuropsicológicas recientes encuentran que la activación automática del apetito (usando imágenes de comida subliminales), interfiere con la tarea de memoria de trabajo dependiente del CPFDL (Brooks et al., 2012). De esta manera, las rumiaciones excesivas acerca del peso, silueta y alimentación (en aquellas que tratan de restringir el apetito), es ejemplo de una función de memoria de trabajo excesiva. Por otro lado, la habilidad para restringir el apetito en las AN, podría estar asociado con una activación “*top-down*” del CPFDL principalmente, con grados variables (ej. diferentes niveles de restricción según el subtipo de AN), combinado con niveles variables de deseo de restringir y una sobre o infra activación de los sistemas apetitivos. Lo que todavía no está claro es si este aumento en la actividad del CPFDL-memoria de trabajo, refleja una deficiencia en memoria de trabajo o una necesidad de compensar con una mayor actividad.

Aunque resulta difícil comparar todos estos estudios dadas las diferentes modalidades de imagen, tareas utilizadas y los pequeños grupos de sujetos, parece existir suficiente evidencia sobre la diferenciación en regiones que son parte de la red de procesamiento emoción/ansiedad. La ansiedad es un rasgo premórbido en la AN,

y una alteración en esas áreas cerebrales podría reflejar un rasgo relacionado con correlato biológico.

### 3.10.2. Estudios de neuroimagen en bulimia

Algunos de los estudios realizados con neuroimagen estructural y funcional en bulimia han utilizado además grupos de anorexia para la comparación, por lo que algunos artículos ya han sido mencionados anteriormente y no se repetirán en este apartado.

#### ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Son pocos los estudios estructurales que han sido realizados y poco concluyentes. Se han sugerido anomalías de la glándula pituitaria (Doraiswamy et al., 1991), así como atrofia cerebral (Laessle et al., 1989; Hoffman et al., 1989), aunque muchos de estos cambios se han atribuido a estado nutricional y endocrino sin haberse re-examinado a los pacientes tras la recuperación de la enfermedad.

En estudios de casos más amplios se observó que casi la mitad de las pacientes (ej. 13 de 28 pacientes), presentaban un ensanchamiento de los surcos en el TAC, definidos por la presencia de al menos 6 surcos de 3mm de ancho. Cinco de estas 13 pacientes también presentaron agrandamiento ventricular (Krieg et al., 1987, 1989, 1990).

Estudios de volúmenes de sustancia gris en bulimia nerviosa y en trastorno por atracón (Schafer et al., 2010), encuentran un aumento de la sustancia gris del COF en ambos diagnósticos frente a los controles, así como un aumento de los volúmenes del estriado en correlación con la severidad de los atracones. Estos resultados se han interpretado como disfunciones en los sistemas de refuerzo y autorregulación.

No existen sin embargo conclusiones sobre la etiología o el impacto que las lesiones estructurales pueden tener (Laessle et al., 1989) dado que estas medidas pueden ser dependientes a corto plazo, del estado nutricional (Puri et al., 1999).

#### CONCLUSIONES SOBRE ESTUDIOS ESTRUCTURALES EN AN Y BN

En general, tanto en AN como en BN, estos y otros estudios como los que han utilizado métodos para calcular el ratio entre dilatación de los ventrículos y volumen cerebral o VBR (*Ventricules/Brain Ratio*) han sido cuestionados por las limitaciones de la técnica, dado que variaciones de tan sólo 1mm en el solapamiento de la imagen, pueden dar lugar a cambios de más de un 10% de VBR (Hoek et al., 1998).

Es interesante resltar que la mayor parte de los estudios estructurales no han encontrado asociación entre la duración de la enfermedad y los cambios estructurales.

Por último, la significación funcional de los datos estructurales tampoco se ha clarificado

### ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (EN REPOSO)

De manera similar a los hallazgos en la AN, en los estudios de actividad cerebral en reposo con técnicas de PET, se observó una reducción global del metabolismo de glucosa en las BN comparado con los controles, con una reducción significativa en el córtex parietal (Delvenne et al., 1997). Curiosamente, los síntomas depresivos en un grupo de BN correlacionaba con el metabolismo de glucosa en el córtex prefrontal anterolateral (Andreason et al., 1992), pero este hallazgo no ha sido replicado. Otro estudio encontró que las pacientes con BN presentaban reducción de la activación frontal derecha en comparación con un grupo control y con sujetos deprimidos, pero los sujetos deprimidos presentaban reducción de actividad en los GB, apoyando una diferente fisiopatología para la BN y la depresión (Hagman et al., 1990).

Otro grupo encontraba un flujo sanguíneo cerebral (CBF) similar en BN recuperadas (media: 57 meses) al compararlas con 12 controles, pero aparecía una correlación negativa con la duración de la recuperación, lo que podría reflejar ya sea un efecto de cicatrización o posiblemente, un retorno a flujo cerebral inferior permórbido (Frank et al., 2000). El hecho de que estos datos se recogieran en pacientes ya recuperadas, sugería que las alteraciones provocadas por la enfermedad no se normalizaban con la mejoría, lo que podía indicar que se trataba de anomalías de rasgo. Sería necesario un estudio de seguimiento para aclarar el hallazgo. Este mismo grupo encontraba en otra investigación que, tanto en la AN como en la BN, parecía existir una normalización del flujo sanguíneo con la recuperación clínica (Frank et al., 2007).

Con los datos aquí presentados, parece que tanto la actividad a nivel de metabolismo de glucosa o flujo cerebral durante el estado de enfermedad, suelen remitir tras la recuperación; a pesar de lo cual, las alteraciones pre o post enfermedad, no pueden ser excluidas sobre la base de los datos disponibles. Por otra parte, parece que la BN y la depresión pueden ser distinguidos por diferentes patrones de actividad cerebral, lo cual es importante considerando la frecuente superposición de los síntomas depresivos.

### ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL (CON ACTIVACIÓN)

En los estudios con paradigmas de activación cerebral, el equipo de Nozoe y colaboradores encontró que los pacientes con BN presentaban mayor flujo sanguíneo en la

región frontal inferior derecha y temporal izquierda en comparación con los controles antes de la comida, pero una actividad similar después de la comida (Nozoe et al., 1995). Este mismo grupo sugirió que una reducción de la actividad en las regiones frontales después de la alimentación podría dar lugar a hiperfagia en la bulimia<sup>44</sup>. Andreason et al. (1992) también encontraron hipermetabolismo temporal (PET) en 11 pacientes bulimicas comparadas con 18 controles. Además también revisaron la presencia de síntomas depresivos y obsesivo compulsivos y se observaron un hipometabolismo en el cortex prefrontal izquierdo anterolateral en aquellos con síntomas depresivos.

Por otro lado, los sujetos con BN parecen presentar un gusto por los estímulos dulces aumentado en comparación con controles (Drewnowski et al., 1987) y por tanto, podrían presentar un procesamiento alterado de los estímulos gustativos. Un estudio de RMNf usando una prueba con glucosa, encontraba en sujetos BN recuperados (7 con BN y 3 con ANcp) frente a seis controles, una reducción en la actividad del CCA<sup>45</sup> (Frank et al., 2006). En este paradigma, donde los sujetos conocían qué sabor de estímulo esperar, una mayor actividad en los controles podría sugerir una mayor expectativa de recompensa en estos, frente a la anticipación de los BN.

Trabajos más recientes que han tenido en cuenta la relación entre los atracones y el afecto negativo, exponen que conforme aumenta este afecto negativo aumenta la respuesta de las regiones de refuerzo (putamen, caudado y pálido) a la toma anticipada de comida. El análisis de conectividad revelaba una mayor relación en la actividad de la amígdala ante la activación del putamen izquierdo e ínsula durante la anticipación a la recepción del alimento, frente al grupo control, implicando que el afecto negativo podría aumentar el valor de reforzamiento de los alimentos en pacientes con BN o que el afecto negativo ha llegado a convertirse en una clave condicionada tras una larga historia de episodios de atracones (Bohon, 2012). Estos resultados están en consonancia con datos de autores que han dirigido la investigación hacia el modelo de la adicción en la bulimia y los sistemas de refuerzo (estriado y dopamina), sugiriendo alteraciones en la dopamina (DA) y estructuras implicadas en el procesamiento de estímulos apetitivos. Así encontraron que las pacientes con BN frente a los controles presentaban una disminución de los receptores D2 en dos

---

<sup>44</sup>Lesiones en el lóbulo frontal dan lugar a hiperfagia, indicando que el lóbulo frontal podría contener una área de supresión de la ingestión de alimentos (Hoek et al., 1998)

<sup>45</sup>CCA: área implicada en la monitorización de los errores y en la anticipación al refuerzo (Richmond et al., 2003)

regiones estriatales y una reducción de la liberación de DA en el putamen (Broft, 2012).

Marsh y colaboradores, mediante un paradigma de autocontrol en pacientes con BN recientemente diagnosticada, encontraron que éstas activaban menos las regiones fronto-estriatales derechas, giro frontal superior y CC posterior derechos, correlacionando esto con el número de atracones y preocupación por la silueta y la comida (Marsh et al., 2009, 2011) <sup>46</sup>.

---

<sup>46</sup>Teniendo en cuenta que la mayor parte de las regiones cerebrales implicadas en los estudios funcionales tanto en AN como en BN (CPF, amígdala, estriado ventral y dorsal, córtex temporal, etcétera), también juegan un papel importante en la experiencia de las emociones, podría ocurrir que un déficit en estas estructuras tuvieran un impacto en la “alimentación emocional” (Meyer et al., 1998). Hasta la fecha no existen estudios concluyentes y tan sólo unos pocos han utilizado estímulos emocionales generales.

**3.10.3. CONCLUSIONES DE NEUROIMAGEN EN TCA.**

-La mayor parte de los hallazgos estructurales han encontrado cambios en el volumen de sustancia gris y blanca y aumento del tamaño de los ventrículos que parecen revertir con la recuperación de peso, aunque siguen siendo controvertidas la normalización de determinadas regiones cerebrales.

-El número de estudios de neuroimagen funcional en TCA ha crecido notablemente pero muchos con muestras pequeñas y metodologías muy distintas que dificultan la obtención de conclusiones. En algunos trabajos se observan alteraciones de hiper o hipo metabolismo comunes a AN y BN; y en otros diferencias de actividad en regiones específicas (ej. frontales) que parecen distinguir entre estos trastornos (Nozoe et al., 1995). Las similitudes y diferencias entre las AN y BN, plantean el debate sobre si los TCA constituyen una entidad del mismo espectro o constituyen síndromes independientes (Fairburn y Harrison, 2003).

-Parece existir evidencia suficiente para hablar de alteraciones en las regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento y regulación emocional en TCA: amígdala, córtex prefrontal, regiones estriatales.

-Un problema clásico que se ha planteado en estudios que tratan de medir cambios cerebrales funcionales o estructurales en pacientes con TCA, es el de “rasgo” o “estado”, es decir, si aparecen antes de la enfermedad y se mantienen con la recuperación o si son secundarios a la malnutrición y pérdida de peso <sup>a</sup>. El poder distinguir entre los cambios que son debidos a “rasgo” de aquellos debidos a “estado” en estudios con TCA, implica la necesidad de realizar estudios prospectivos, sin embargo estos son difíciles de llevar a cabo por la corta edad de los potenciales pacientes, la infrecuencia del diagnóstico y los años de seguimiento que requerirían. Una estrategia alternativa es estudiar a sujetos recuperados para evitar la confusión que el estado de malnutrición genera en la investigación de los sistemas biológicos (Kaye, Fudge y 2009).

---

<sup>a</sup>En el intento de comprender la etiología de los TCA, se ha utilizado una división de las alteraciones neurobiológicas de estas pacientes en dos categorías: por un lado aquellas premórbidas, con rasgos genéticamente determinados que contribuyen a la vulnerabilidad a desarrollar un TCA; y en segundo lugar alteraciones “estado” secundarias a estados de desnutrición que podrían llevar mantenimiento de la enfermedad y acelerar la espiral de pérdida de control que derive en una disminución de peso severa y en una mayor mortalidad. Asimismo, la restricción y la desnutrición pueden generar cambios importantes en el funcionamiento del cerebro, producir alteraciones neuroquímicas que podrían acentuar los rasgos premórbidos, añadiendo de esta manera síntomas que mantienen o aceleran el proceso de la enfermedad (Kaye et al., 2009).

#### 3.10.4. Estudios de neuroimagen en otros TCA

Aunque han sido menos estudiados, existen diversos trabajos de neuroimagen funcional con fMRI en pacientes con atracones, obesidad y peso normal, utilizando también como estímulo imágenes de alimentos. La hipótesis que se plantea es que las pacientes con sobrepeso presentarían una mayor activación en áreas frontales y prefrontales, dado que son las áreas que participan en la inhibición, en la toma de decisiones, en la realización de la conducta y en la recompensa. Los datos obtenidos confirmaron que en los sujetos obesos, existía una mayor activación cerebral, lo que podría ser reflejo de una alteración en la planificación motora de la ingesta de alimentos. Además, esta activación es aún mayor si los alimentos mostrados son los alimentos típicos del atracón (Geliebter et al., 2006).

En otros trabajos realizados en pacientes con trastorno por atracón, se ha observado un patrón neural de estímulos de refuerzo que se encuentra de alguna manera invertido con respecto a los estudios en AN, con una respuesta de las regiones PFC reducidas, combinado con una hiperactivación de áreas mesolímbicas. Un estudio con imágenes de comida en AN y BN mostraron una clara respuesta a las imágenes de comida en el CPF versus estriado (Brooks et al., 2011). Sin embargo puede ser también que el trastorno por atracón coincida con una hipofunción de los sistemas de refuerzo (Bohon y Stice, 2012), sugiriendo la hipótesis de que durante un atracón, como en los adictos, la persona tuviera que consumir cantidades mayores de comida para alcanzar la sensación de saciedad. De hecho autores como Wang y colaboradores, mediante el análisis PET de la dopamina cerebral, implicada en la motivación y consumo de comida, identificaron al caudado y la neurotransmisión dopaminérgica como marcadores de relevancia en la neurobiología del trastorno por atracón (Wang et al., 2011).

#### 3.10.5. Estudios de neuroimagen en otros trastornos relacionados

##### ESTUDIOS EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

El TOC ha sido frecuentemente relacionado con las TCA especialmente con las AN restrictivas y en el que es un hecho repetido la implicación del lóbulo frontal (COF), los GB (núcleo caudado) y el cíngulo, que es la región que conecta el lóbulo frontal

con los GB (Insel, 1992; Khanna, 1988; Model et al., 1989)<sup>47</sup>. La participación de estos núcleos viene apoyada por la observación de rasgos obsesivo-compulsivos en trastornos de los GB como el Síndrome de Gilles de la Tourette, Corea Sydenham y Neuroacantocitosis (Pitman et al., 1987; Swedo et al., 1989; Walterfang et al., 2011).

El PET revela de modo constante un aumento de metabolismo de la glucosa en el lóbulo frontal (sobre todo en la COF), en la CCA y en los GB<sup>48</sup>. Los hallazgos han sido confirmados mediante estudios de SPECT. Los estudios de Hollander y colaboradores (1991), señalan una correlación positiva entre el aumento de la perfusión en el lóbulo frontal y la gravedad de los síntomas del TOC, mediante la administración de un agonista serotoninérgico que exacerba los síntomas obsesivos. Además se observó una mejoría clínica y de neuroimagen tras el tratamiento con ISRS, y en concreto con la administración de fluoxetina, se normalizaron las imágenes alteradas. Estos resultados apoyan la teoría serotoninérgica en la etiopatogenia del TOC (Hollander et al., 1991).

## ESTUDIOS EN TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

El otro grupo de trastornos frecuentemente relacionado con los TCA es el del TLP<sup>49</sup> más frecuentemente relacionado con la bulimia.

Estudios con PET en TLP tras estimulación emocional, han mostrado aumento de la actividad amigdalal especialmente tras estímulos negativos o recuerdos traumáticos (Donegan et al., 2003; Herpertz et al., 2001; Driessen et al., 2004) y una disminución de la actividad frontolímbica en el contexto de estados emocionales negativos (Silbersweig et al., 2007). Otros estudios han encontrado una disminución de la actividad del CPF<sup>50</sup> (CPF<sub>DL</sub> y CPF<sub>V</sub>) en el TLP en condición de reposo (Johnson

---

<sup>47</sup>Se ha sugerido que existe una difunción estructural y funcional de los circuitos límbicos o afectivos cortico-estriato-talamocorticales, que incluyen al COF que juega un papel clave en estos (Graybiel & Rauch, 2000; Saxena et al., 2001). Estas regiones forman un circuito de características hiperactivas en el TOC.

<sup>48</sup>De hecho a estas regiones se les domina con frecuencia como "circuito del TOC".

<sup>49</sup>Los teóricos de la personalidad han enfatizado la influencia de los factores genéticos en los rasgos de la personalidad adulta y la necesidad de ligar los constructos de esta a los procesos neurobiológicos que se encuentran bajo los diferentes tipos (Eysenck, 1991; Gray, 1994; Cloninger et al., 1993).

<sup>50</sup>La CPF y más específicamente el COF, se ha implicado en las respuestas impulsivas y agresivas que caracterizan la conducta del TLP (Soloff et al., 2003).

et al., 2003; Schmahl y Bremner, 2006; McCloskey et al., 2005) y varios grupos caracterizan al TLP por la presencia de un aumento del arousal emocional (activación emocional) y por ende de las regiones “down” (inferiores), asociado a una disminución de la actividad frontal, o regiones “top”, inhibitoria (New et al., 2007; Herpertz et al., 2001; Silbersweig et al., 2007; Schmahl y Bremner, 2006).

Además, gracias a la Magnetoencefalografía (MEG), técnica que posee una mayor resolución temporal y espacial, se ha encontrado una posible alteración en la conexión y sincronización límbico-prefrontal en los TLP (Diaz-Marsá et al., 2011; Carrasco et al., 2012), que podría también hallarse en la base de algunos subtipos de TCA.

### 3.10.6. Estudios de neuroimagen y antecedentes traumáticos

Los antecedentes traumáticos en la infancia (ATi) se han relacionado de manera importante con el desarrollo de distintos trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, etcétera (Infrasca et al., 2003; Levitan et al., 2003; Penza et al., 2003; Young et al., 1997). Se sabe que el estrés es capaz de modificar la estructura cerebral, su morfología y su función, en regiones clave del sistema límbico. De hecho este afecta al volumen de sustancia gris a través de múltiples mecanismos incluyendo la pérdida de neuronas, disminución de ramas dendríticas, espinas dendríticas y descenso de la neurogénesis (Lupien et al., 2009). Así una alteración de las regiones prefrontales en niños traumatizados repercutirá en su incapacidad para regular e inhibir las emociones (ej. dificultades del TLP)<sup>51</sup>.

Un estudio reciente que examinó la relación entre los AT y la morfología cerebral usando técnicas de RM en una muestra grande de adultos sin historia de psicopatología, reveló diferencias volumétricas en algunas estructuras en comparación con los que no habían tenido experiencias traumáticas. Estos cambios fueron evidentes fundamentalmente en el núcleo caudado y CCA, pero no en el hipocampo o la amígdala (Cohen et al., 2006; Baker et al., 2013). Otro estudio con RM sí que mostró volúmenes de hipocampo menores en adultos con AT (Bremner et al., 1997, 1998, 2002, 2003). Lo que no se diferenció es el impacto de los AT según el momento de la

---

<sup>51</sup>Es importante tener en cuenta que no todas las formas de AT tienen la misma significación funcional y está cambia según el sujeto y su resiliencia y otras características biológicas y psicológicas. El trauma no se define sólo por el evento en sí, sino por el impacto psicológico que tiene. Por ejemplo, la violencia parental y el abuso en particular, son ejemplos de AT que tienen un mayor impacto en el desarrollo emocional que otros AT (Cohen et al., 2006).

vida en que estos hubiesen tenido lugar. En general el hipocampo ha sido la región más estudiada en adultos que refieren exposición a AT (Bremner et al., 1997, 2003; Driessen et al., 2000; Schmahl, et al., 2003) y también se ha demostrado disminución del volumen del CPF, estriado y amígdala (Driessen et al., 2000; Tomoda et al., 2009; Cohen et al., 2006).

El CPF es una de las regiones cerebrales más vulnerables al estrés en los modelos animales, mostrando disminución de la longitud dendrítica, ramas y densidad de espinas en relación a este (Radley et al., 2006; Arnsten, 2009; Pascual y Zamora, 2007). El CPF aumenta su tamaño lentamente hasta los 8 años seguido de un rápido crecimiento a lo largo de la adolescencia (Wessing et al., 2011), período crítico para la maduración de los procesos neurobiológicos que se encuentran bajo las funciones cognitivas superiores y procesos emocionales, y también para un mayor impacto de los acontecimientos traumáticos sobre estas estructuras (Baker et al., 2013). La alteraciones de estas regiones cerebrales <sup>52</sup> así como la reducción en el volumen del sistema límbico en el TEPT y otros trastornos del comportamiento, se asocia con una disregulación emocional mayor (Cohen et al., 2006; Baker et al., 2013).

El PF (polo frontal del córtex prefrontal) se ha asociado con el control del comportamiento, incluyendo la dirección de la atención, toma de decisiones, inhibición de la respuesta y regulación emocional (Christoff et al., 2001; Wager et al., 2008). El CPFDL bilateral se superpone en las funciones con el PF, pero además incluye memoria de trabajo, reorganización cognitiva de la experiencia afectiva y plan del comportamiento (Levy y Goldman-Rakic, 2000; Ochsner et al., 2002). Las reducciones en las regiones CPF, emparejadas con los hallazgos del estriado (con el que el CPF comparte conexiones fuertes) (Ferry et al., 2000), sugieren que los AT infantiles están asociados con alteraciones morfológicas en los sistemas neurales de control comportamental, cognitivo y emocional (Sinha, 2008).

---

<sup>52</sup>El CPF está extensamente conectado con estructuras subcorticales límbicas implicadas en la regulación del estrés y el arousal emocional y son importantes en las habilidades cognitivas superiores (Gray et al., 2002).



## 4. JUSTIFICACIÓN



## JUSTIFICACIÓN

Los TCA constituyen trastornos de gran importancia y trascendencia social cuya etiología permanece sin dilucidar. A pesar de que el estudio de la fisiopatología y la etiología (modelo bio-psico-social) de los TCA, ha experimentado cambios significativos en las últimas décadas, en la mayor parte de las clasificaciones de estos trastornos (DSM-IV y CIE-10) -que todavía se centran en la preocupación por el peso y distorsión de la imagen corporal-, no figuran factores como la regulación emocional y rasgos de la personalidad, que tan relevante papel parecen ejercer en el desarrollo, pronóstico y respuesta al tratamiento de estos pacientes.

La disregulación afectiva de los TCA ha sido enfatizada en los últimos años (Gilboa et al., 2006; Hatch et al., 2010; Sagardoy et al., 2014), y existe evidencia de que la conciencia emocional y la regulación de las emociones, están afectadas en estas pacientes (Espina, 2004; Oldershaw et al., 2011). La relación con la comida, conductas como la restricción y el vómito pueden constituir una manera de lidiar con problemas emocionales (Fox y Froom, 2009; Harrison et al., 2009, 2010; Schmidt y Treasure, 2006) y de identidad. Las pacientes con anorexia lograrían gratificación al restringir la comida y lograr la delgadez y reducirían las emociones negativas así como los síntomas de ansiedad (Geller et al., 2000; Gilboa et al., 2006; Fox y Froom, 2009; Vitousek y Manke, 1994; Kaye, 2003), mientras que las pacientes con bulimia, obtendrían una reducción de las emociones negativas con los atracones y purgas (Johnson y Larson, 1982; Kaye et al., 1986; Rodriguez-Mata y Moreno, 2007; Alpers y Tuschen 2001; Waters et al., 2001; Smyth et al., 2007).

Por otro lado los circuitos fronto-estriatales han demostrado un papel relevante en la autoregulación tanto en sanos como en enfermos (Marsh et al., 2009) y existe una extensa evidencia científica sobre el papel en la patofisiología de síntomas como dificultad para controlar pensamientos egodistónicos, impulsos o comportamientos comunes a diferentes trastornos psiquiátricos que se inician en la infancia o adolescencia (ej. TOC, Síndrome de Tourette) (Marsh et al., 2009 2007; Marsh Rosenberg y Keshavan, 1998). La anorexia y la bulimia parecen compartir con estos síndromes las características fenomenológicas de una alteración del control del comportamiento y del apremio para realizarlos. En la anorexia se observa una tendencia excesiva a restringir comida y en la bulimia atracones de manera concomitante a pérdida de control. Los episodios de atracón recurrentes, el acompañamiento de otros comportamientos impulsivos y la incapacidad para inhibir la preocupación constante por

el peso y la silueta corporales, sugieren la presencia de una disfunción de la autorregulación en la bulimia. Frente a esto, el excesiva restricción de comida alude a la presencia de mecanismos de autocontrol excesivos. Sin embargo la anorexia comparte con la bulimia la incapacidad para inhibir los pensamientos relativos al peso y la silueta corporal, lo que podría alternativamente sugerir que existe una reducción de la capacidad de autorregulación en la anorexia. Como en el TOC, los comportamientos repetitivos, ritualísticos y extremadamente controlados de las pacientes con anorexia podrían representar intentos de compensar su incapacidad de controlar los pensamientos obsesivos y la ansiedad (Marsh et al., 2009). Esto junto con las elevadas tasas de intercambio entre los diagnósticos de anorexia y bulimia sugiere que ambos trastornos comparten un sustrato neural común. Además, de manera consistente con las similitudes con el TOC, las tasas de comorbilidad son elevadas frente a la población general (Kaye et al., 2004). Esto explicaría que la disregulación de los circuitos frontoestriatales fuese una característica común a la anorexia y bulimia.

Otro de los factores con un papel clave en el desarrollo y mantenimiento de los TCA es el temperamento. Estudios recientes muestran que algunos rasgos temperamentales y de la personalidad en la infancia -como la tendencia a la emotividad negativa, evitación del daño, perfeccionismo, inhibición, alteración de la conciencia interoceptiva y rasgos obsesivo compulsivos de la personalidad-, constituyen una vulnerabilidad para el desarrollo de AN y BN (Lilenfeld et al., 2006; Stice, 2002; Anderluh et al., 2003; Fairburn et al., 1999). El perfeccionismo y los rasgos obsesivos se han relacionado más con la AN, y la impulsividad, labilidad y estilo dramático, con la BN. Algunos de estos rasgos ya están presentes en la infancia y persisten tras la recuperación de la enfermedad (Casper, 1990; Srinivasagam et al., 1995; Wagner et al., 2006; Steinhausen, 2002). En los últimos años han proliferado los estudios que han intentado ligar la personalidad a distintos circuitos cerebrales (MacCloskey et al., 2005).

Otro aspecto importante son los antecedentes traumáticos (AT) que parecen relacionarse con la personalidad y con la capacidad para hacer frente a los eventos estresantes de la vida (Adan y Kaye, 2011). Si tenemos en cuenta los estudios que consideran la posible asociación y unión etiológica, entre los antecedentes traumáticos y los TCA -y su relación con la impulsividad e inestabilidad afectiva-, es posible que estos tengan también una relación patoplástica con la función y estructura cerebral de estas pacientes.

Las técnicas de neuroimagen ofrecen una magnífica oportunidad para el estudio de los circuitos neuronales de la cognición, emoción y el comportamiento en los TCA, habiendo crecido enormemente el número de trabajos realizados en esta dirección en los últimos años (Adan y Kaye, 2011). Los datos de neuroimagen estructural, si bien han mostrado cambios importantes en diversas regiones, no lanzan resultados concluyentes. Existe una gran variabilidad de unos estudios a otros y sigue siendo la principal cuestión de debate, el si constituyen modificaciones primarias o secundarias. Por otro lado, los estudios de neuroimagen funcional, se han centrado en el uso de paradigmas con estímulos específicos (de siluetas corporales y comida principalmente), considerados por estas pacientes como aversivos, lo que limita la literatura disponible que permita explicar fenómenos tan complejos como la regulación emocional.

Hallazgos recientes en neuroimagen en TCA, proporcionan evidencia la implicación de regiones cerebrales como el CPF, amígdala y regiones estriatales, en la alteración del procesamiento emocional y los mecanismos de refuerzo de estas pacientes. La presencia de una disfunción en la modulación de las emociones y de los sistemas de refuerzo, podrían constituir un rasgo de vulnerabilidad a comportamientos alimentarios disregulados. Los pacientes con anorexia podrían mostrar una capacidad mayor para inhibir el apetito y autocontrolarse como consecuencia de una mayor actividad de los circuitos dorsales, mientras que las pacientes con bulimia serían más vulnerables a la sobreingesta y al menor autocontrol, como consecuencia de una menor actividad de estos circuitos.

Desde nuestro punto de vista, los múltiples factores etiológicos implicados en los TCA hasta la fecha pueden integrarse de manera satisfactoria en una teoría que conceptualice a los TCA como trastornos de la autoregulación emocional. Mediante el uso de la neuroimagen y desde un modelo explicativo integrador de los TCA, nos proponemos realizar un estudio de los circuitos implicados en el procesamiento de las emociones de las TCA, teniendo en cuenta variables como los antecedentes traumáticos y los rasgos de la personalidad. Este tipo de investigaciones en un futuro podrían emplearse en el desarrollo de tratamientos guiados por cambios cerebrales que permitieran intervenciones más personalizadas, teniendo en cuenta el modelo *bio-psico-social* de cada paciente.



## 5. OBJETIVOS



## 5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Identificar en trastornos de conducta alimentaria, diferencias neuroanatómicas en el neocórtex, altamente interconectado con el CPF, mediante técnicas de resonancia magnética (RM).

- Identificar diferencias de actividad cerebral de áreas específicas implicadas en el procesamiento y regulación de las emociones en pacientes diagnosticadas de TCA y controles, mediante técnicas de resonancia magnética funcional (RMNf), con un paradigma de estimulación emocional (International Affective Picture System- IAPS).

## 5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar correlaciones entre estos factores biológicos y la existencia de antecedentes traumáticos, los cuales pueden determinar la vivencia emocional patológica, modular la expresión clínica, pronóstico, tratamiento y evolución en pacientes con TCA.

- Conocer mejor las características clínicas de las pacientes con TCA, así como sus rasgos de personalidad e identificar correlaciones existentes entre los parámetros clínicos y los rasgos personalidad.



## 6. HIPÓTESIS



## 6.1. HIPÓTESIS PRINCIPALES

**En pacientes diagnosticadas de trastorno de la conducta alimentaria (TCA), se espera encontrar diferencias estructurales en regiones clave de los circuitos corticoestriatales, implicados en procesos emocionales y sistemas de refuerzo.**

- Estructuralmente será esperable un menor volumen del neo-estriado en los TCA en comparación con el grupo control, porque una alteración de la función de los circuitos cortico-estriatales (implicados en estos trastornos), puede tener como base estructural un cambio de volumen de este (es decir, volúmenes menores reflejarán una integridad estructural menor del estriado que resultará en una alteración de la función).
- Diferencias similares serán esperables entre los subtipos de TCA: el grupo menos impulsivo (AN), frente al más impulsivo (BN) y comparado con el grupo TCAC.

**En las pacientes diagnosticadas de trastorno de la conducta alimentaria (TCA) se espera encontrar diferencias de actividad neural en regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de las emociones y regulación de las mismas.**

- A nivel funcional, será esperable una menor activación de las regiones corticales (prefrontales) y subcorticales (amígdala y neoestriado), de los pacientes con TCA frente al grupo control -ante estímulos emocionales-, porque una alteración de la función de los circuitos cortico-estriatales, puede manifestarse mediante cambios en la función cerebral.
- Diferencias similares serán esperables entre los subtipos de TCA: el grupo menos impulsivo (AN), frente al más impulsivo (BN) y comparado con el grupo TCAC.



## 6.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

Las diferencias cerebrales estructurales y funcionales presentes en los TCA, pueden estar en relación con los antecedentes traumáticos (AT). Dado que estos AT se han conectado con la presencia de mayor impulsividad, se esperará una diferencia mayor a nivel estructural y funcional entre los grupos más impulsivos (BN y TCAC), frente a los menos impulsivos (AN).

Una hipótesis alternativa será que no existan diferencias en los AT entre unos grupos de pacientes y otros y que por tanto no se encuentren tampoco diferencias a nivel cerebral (estructural o funcional).

Otra hipótesis alternativa es que, a pesar de las diferencias en los AT entre unos pacientes y otros, esto no se manifieste en una diferenciación a nivel cerebral (estructurales o funcionales).

Por último, podrían encontrarse diferencias a nivel estructural y funcional en la neuroimagen, pero no así una correlación con los antecedentes traumáticos.

Los rasgos de la personalidad y de impulsividad de estas pacientes podrían permitir una diferenciación entre los grupos AN, BN y TCAC, que podrían estar en relación o no con los antecedentes traumáticos y los datos de neuroimagen estructural y funcional.



## 7. METODOLOGÍA



## 7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo se ha realizado a partir de un diseño transversal, de estudio caso-control, donde se ha hecho un análisis de las características clínicas de las pacientes (personalidad, impulsividad, antecedentes traumáticos), junto con un estudio de neuroimagen estructural (de regiones cerebrales altamente interconectadas: núcleos caudado y putamen), así como un análisis funcional mediante fMRI, de las áreas cerebrales que varían su actividad mientras el sujeto realiza una tarea de estimulación emocional dentro del escáner. Se pretende constatar la hipótesis de que hay diferencias estructurales y de actividad cerebral en los circuitos implicados en la regulación emocional, entre pacientes y controles, y entre subgrupos de pacientes TCA (AN, BN), TCAc y controles.

## 7.2. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CUESTIONARIOS

### 7.2.1. Criterios de selección de la muestra

Se reclutaron para el estudio de forma consecutiva 2 grupos de sujetos: 19 sujetos sanos, seleccionados de un grupo de voluntarios y 25 mujeres diagnosticadas de TCA, siguiendo los criterios del DSM-IV TR, de las cuales:

14 cumplían criterios para Bulimia Nerviosa.  
10 pacientes con Anorexia Nerviosa (4 ANcp y 6 ANr).  
1 para TCA no especificado.

De todas estas pacientes, 7 de ellas presentaban comorbilidad con trastorno límite de la personalidad por lo que, con el fin de evitar una muestra excesivamente heterogénea, estas 7 pacientes se estudiaron como grupo independiente de forma sistemática. De esta manera y de cara al análisis, la muestra quedó así dividida: 9 pacientes con diagnóstico de BN, 8 con diagnóstico de AN y 7 con diagnóstico de TCAc.

Para la realización del diagnóstico, un equipo formado por una psiquiatra y una neuropsicóloga, empleó una entrevista semi-estructurada (SCID), para excluir comorbilidad con trastornos del eje I. Todas las pacientes procedían del grupo de seguimiento ambulatorio de la Unidad de TCA del Hospital Clínico San Carlos y se

encontraban en situación estable. Aunque la mayoría estaban bajo tratamiento farmacológico, ninguna de ellas tenía en ese momento tratamiento con antipsicóticos. Se excluyeron aquellas pacientes con desnutrición severa (situación de inestabilidad cardiovascular o riesgo vital, que pudiesen requerir medidas especiales) o con enfermedades que precisaran asistencia en otros servicios médicos.

Por otro lado, 19 controles mujeres, fueron escogidas al azar para formar parte del grupo experimental de entre estudiantes de la Universidad y personal trabajador del Hospital, intentando emparejarlas por similares características sociodemográficas y por edad. La misma evaluación clínica se realizó a estos controles para excluir antecedentes psiquiátricos.

La realización del estudio se llevó a cabo siguiendo varios pasos:

1. Tanto los pacientes como los controles recibieron una información completa sobre los procedimientos, objetivos del trabajo y su participación de forma voluntaria (firma del consentimiento informado).
2. Todos cumplimentaron las escalas clínicas incluidas en el protocolo.
3. Una vez completadas estas escalas, se procedió a la realización de la prueba de resonancia magnética.
4. Finalmente se confeccionó una base de datos en SPSS para su posterior depuración y análisis estadístico.

### 7.2.2. Cuestionarios

Todos los sujetos fueron sometidos a una entrevista clínica completa y a un protocolo de recogida de datos sociodemográficos (antecedentes personales, características del trastorno alimentario, comorbilidad, consumo de tóxicos, edad, índice de masa corporal, estado civil, escolaridad, nivel socio-económico) por un mismo psiquiatra, con el objetivo de que los datos fueran lo más homogéneos posible.

Entre las escalas utilizadas se aplicó el **Cuestionario de Antecedentes traumáticos de Green**, que es un instrumento autoaplicado, que recoge distintos eventos potencialmente traumáticos en tres apartados: situaciones relacionadas con delitos

(robos, etc); catástrofes generales y traumas (accidentes, combates, desastres naturales o no, enfermedades graves, etc); experiencias físicas y sexuales (abuso/asalto físico o sexual).

El cuestionario recoge si han experimentado 23 tipos de eventos distintos y también da información adicional sobre el número de veces que ha ocurrido, la edad a la que ocurrió y el impacto emocional que produjo. Este cuestionario ha mostrado una buena estabilidad test-retest y hay datos comparativos disponibles para otro tipo de muestras (Green et al., 1998; Mueser et al., 1998). En la presentación de nuestros datos sólo se presentará el resultado total con fines descriptivos de la muestra.

El **Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein**, es un instrumento auto-aplicado de valoración del maltrato infantil en cinco áreas: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física. Este cuestionario valora las experiencias del maltrato infantil (en aquellos menores de 18 años) con una escala tipo Likert de cinco puntos que van desde “nunca”, hasta “muchas veces”. La fiabilidad y validez del cuestionario, incluyendo la estabilidad en el tiempo, la convergencia y la validez discriminativa con entrevistas estructuradas de trauma y la corroboración usando datos independientes, ha sido bien documentada (Bernstein y Fink, 1994).

El **cuestionario TCI de Cloninger** (Cloninger et al., 1993) es una escala que valora cuatro dimensiones temperamentales, de origen heredo-biológico (búsqueda de novedad, evitación del peligro, dependencia del refuerzo y persistencia), junto a tres dimensiones del carácter (autosuficiencia, cooperatividad y autotrascendencia), de procedencia aprendida-ambiental.

Establece además que, bajas puntuaciones en las dimensiones autodirección y cooperatividad (carácter), predicen el tener un trastorno de la personalidad, en tanto que la combinación de dimensiones temperamentales contribuyen al diagnóstico diferencial de estos trastornos. El TCI ha sido validado en múltiples idiomas, siendo las distribuciones temperamentales similares en diversos países, en tanto que el carácter está asociado a variaciones de acuerdo a factores culturales.

El inventario está compuesto por una serie de 240 cuestiones con una escala Likert de 5 opciones, en formato numérico desde 1 falso a 5 verdadero, donde se le pide al

sujeto investigado que puntúe cada pregunta de acuerdo a su modo de ser y sentir habitual.

Entre los instrumentos específicos para evaluar la impulsividad se incluyó la escala de Impulsividad del **Cuestionario de personalidad de Karolinska (KSP)**. Esta consta de 20 ítems, con una escala tipo Likert the 4 puntos, dirigidos a evaluar la impulsividad como rasgo de personalidad estable (Schalling et al., 1983).

Asimismo se utilizó la **escala de autocontrol de la Universidad de Columbia**, que consta de 8 ítems orientados principalmente a la detección de la tendencia al descontrol y de la inconsistencia en las tareas y metas personales. Las puntuaciones son inversas al autocontrol, es decir, las mayores puntuaciones, corresponden a una mayor impulsividad y menor capacidad de autocontrol (APA, 2013).

### 7.2.3. Análisis estadístico

Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS 16.0 (SPSS para Windows Rel 16.02, SPSS Inc, Chicago, IL). Los pacientes o controles para los que no se dispuso de las pruebas de neuroimagen fueron excluidos del estudio, dado que no se efectuó ningún tipo de tratamiento de los datos no reportados.

Dada la heterogeneidad de las TCA como grupo, el estudio se ha llevado a cabo tanto con los TCA como grupo frente a controles, como por subgrupos de TCA (AN, BN), grupo con comorbilidad (TCAc) y controles.

Otro de los problemas con los que nos encontramos, fue la dificultad para que la mayoría los sujetos completaran todos los cuestionarios (abandono, cuestionarios incompletos, contestaciones erróneas), por lo que la  $N$  muestral no se mantuvo homogénea para todos los análisis, variando el tamaño muestral en algunos de ellos (variables personalidad, impulsividad y antecedentes traumáticos).

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva con cálculo de medias y desviaciones típicas para cada una de las variables sociodemográficas de la muestra, con el fin de comparar la homogeneidad respecto a las variables como la edad, estado civil, nivel socioeconómico y escolaridad de las pacientes. Asimismo, se realizó el cálculo

para el resto de variables: IMC, antecedentes traumáticos (AT), personalidad de Cloninger, impulsividad y autocontrol.

Calculamos la prueba *T de student* para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas o no entre los grupos de estudio (para dos grupos), en relación a las diferentes variables cuantitativas estudiadas, o mediante el test de ANOVA si eran tres o más grupos. Antes de llevar a cabo la prueba T de Student, comprobamos que las variables a estudiar cumplieran los criterios de aplicación de esta prueba paramétrica (normalidad, homocedasticidad –prueba de Levene- y datos cuantitativos). Para aquellas medidas que no cumplieran el criterio de homocedasticidad (Levene no interpretable:  $p < 0,05$ ), hallamos la prueba no paramétrica, *U de Mann-Whitney* (cuando se trataba de comparaciones entre dos grupos) o *H de Kruskal-Wallis* (si se trataba de tres o más grupos a comparar).

En el caso de variables cualitativas se aplicó el test de  $X^2$ .

Los datos se presentaron con la media y desviación típica en el caso de que se comprobase ajuste a la normal, o con la mediana y el rango intercuartílico en los casos de no ajuste a la normal.

### 7.3. RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL

Con el fin de analizar el caudado y el putamen como áreas de interés, por tratarse de dos núcleos altamente interconectados con el resto del cerebro (Looi et al., 2014; Molina et al., 2013) y específicamente con el CPF, se procedió al estudio volumétrico de estas estructuras utilizando técnicas de segmentación manual.

#### 7.3.1. Procesamiento de los volúmenes del caudado y putamen

Las imágenes estructurales obtenidas en la RMN, fueron transferidas a un MacBook Pro de Apple OSX 10.5 (Apple inc Cupertino, USA) y fueron revisadas manualmente para descartar anomalías estructurales gruesas, antes de proceder con el análisis. El software ANALYZE 9.0 (Mayo BIR, Rochester, NY, USA), se utilizó para el estudio de la imagen. Estas se reescalaron a un formato isotrópico (IXIXI o milímetros cúbicos 163.2). La segmentación manual se realizó axialmente utilizando una vista estandarizada, alineada con precisión en el plano AC-PC (antero-posterior). Todos los escáner cerebrales se revisaron a ciegas con respecto a la información clínica por evaluadores entrenados. Se utilizó un protocolo de trazado manual estandarizado y se cuantificó el volumen del caudado mediante el trazado de su límite axial de manera seriada, a través de las imágenes sucesivas (Looi et al., 2008, 2009). La correlación de clase intra-evaluador, se estableció en 0,93 para el evaluador uno (Faw) y 0,81 para el evaluador dos (LL) (Looi et al., 2009).

Los volúmenes obtenidos se normalizaron mediante el cálculo del Volumen Intracraneal Total (VIT). El VIT se determinó de un modo semiautomatizado, utilizando el software FSL (FMRIB Group, Oxford). Primero se eliminó de las imágenes cerebrales la zona craneal, mediante la herramienta de extracción cerebral (*Brain Extraction Tool* o BET) y se alinearon en el formato MNI-152, en una plantilla ponderada de 1mm en T1. El determinante de la inversa de la matriz de la transformación afín, se multiplicó por el VIT de la plantilla MNI para obtener una medida del VIT que se empleó en el escalado, medido en centímetros cúbicos (ENIGMA, 2011).

#### 7.3.2. Análisis estadístico

Los volúmenes fueron analizados estadísticamente utilizando el programa estadístico SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) y un análisis multivariante de

la varianza (MANCOVA), utilizando la edad, el IMC y el VIT, como covariables. Los volúmenes estriatales individuales, se compararon utilizando un análisis de la covarianza (ANCOVA), covariando por el VIT.

Los datos del análisis de la neuroimagen se contemplan en este trabajo como exploratorios y por tanto no se ha aplicado la corrección de Bonferroni o correcciones similares para comparaciones múltiples.

## 7.4. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Todos los participantes se sometieron a una exploración de resonancia magnética (RM), en el servicio de radiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en un equipo de imán superconductor de 1,5 T (*Sigma, General Electric, Milwaukee, USA*). Tiempo de repetición/tiempo Eco (TR/TE) = 3000/50ms, Campo de visión (*Field of View* o FOV) = 22cm x 22cm, matriz de 64x64 pixel. Se efectuaron 20 cortes axiales por escáner, con un grosor de 5mm cada corte y con un *gap* o espacio de 1,5mm (ver figura 10). Se utilizó una antena de cráneo estándar.

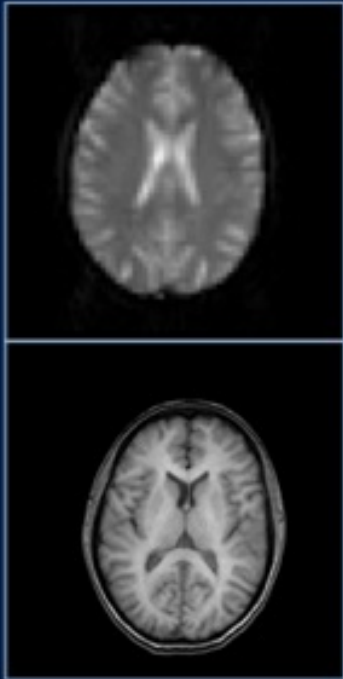
Previamente todos los participantes respondieron una encuesta protocolizada para excluir la presencia de contraindicaciones relativas o absolutas para la práctica de la RM. Las exploraciones se realizaron por la mañana y al principio de la tarde, habiendo sido las pacientes previamente informadas sobre la necesidad de evitar el consumo de alcohol, cafeína u otros excitantes. Ninguno de los participantes requirió sedación. El movimiento de la cabeza se minimizó utilizando un apoyo consistente en 2 componentes de espuma de poliuretano, ajustados alrededor de la cabeza y el cuello. La orientación de la cabeza en el escáner se realizó con un láser nasión. Todas las exploraciones fueron realizadas por dos técnicos especialistas en radiodiagnóstico (TER) y fueron supervisadas por 2 neurorradiólogos. Estos últimos se encargaron además de revisar todas las exploraciones de acuerdo con los estándares de la praxis neurorradiológica.

Se adquirieron un total de 204 volúmenes en cada proceso, divididos en cuatro series de 51 repeticiones cada una, desechando los dos primeros volúmenes para permitir el equilibrio de la señal. Todos los parámetros del escáner se seleccionaron para optimizar la calidad de la señal BOLD, mientras se mantenía el suficiente número de cortes para obtener datos de todo el cerebro. El paradigma de estimulación empleado en la RMnf, fue de tipo visual y de contenido emocional con el IAPS (International Affective Picture System), mostrándose las imágenes mediante un sistema de proyección trasera. Las fotografías del IAPS están preparadas para provocar tanto autoevaluación como experimentación de afecto negativo o positivo (Lang et al., 1993) y muestran escenas de tres tipos:

- Neutras: ej. libros, caras sin emoción, sillas u otros objetos neutrales (ver figura 12).

- Placenteras: ej. parejas es situaciones afectivas, bebés sonriendo (ver figura 13).
- Displacenteras: ej. víctimas de incendios, gente muriendo (ver figura 14).

Durante la presentación de la imagen se le pedía al paciente que prestase atención a la emoción que experimentaba de manera natural (sin tratar de cambiar o alterar esta emoción) y que mantuviese el afecto evocado por las imágenes, para el bloque entero del ejercicio.



	fMRI Gradient echo EPI	3D Gradient echo T1 weighted
Plane	Parallel to AC-PC line	Parallel to AC-PC line
TE (ms)	50	1.8
TR (ms)	3000	7.6
BW (kHz)	250	14.7
FOV (cm)	22 x 22	25 x 25
Number of slices	20	120
Slice thickness (mm)	5	2
Spacing (mm)	1.5	1 overlap
Matrix size (voxels)	64 x 64	256 x 256
NEX	1	1
Runs	51	–
Scan duration (min)	2:33	7:29

Figura 10: Características de la RMNf

#### 7.4.1. Diseño del paradigma

Se trata de un diseño en bloques compuesto por 2 paradigmas:

1. Paradigma placentero.

## 2. Paradigma displacentero.

Cada paradigma (49 imágenes), consistió en bloques que contenían las condiciones experimentales de presentación de imágenes *emocionalmente activadoras* (placenteras y displacenteras) versus imágenes neutras, extraídas del test de IAPS. La condición control se estableció como el periodo en el que se presentaban las imágenes neutras.

Cada secuencia consistía en un total de 7 bloques (3 *activadoras* intercaladas entre 4 bloques de imágenes *neutras*). Cada bloque consistió en 7 estímulos (imágenes), presentadas secuencialmente durante 3 segundos y por tanto, con una duración total de 21 segundos para cada bloque. El orden de las imágenes presentadas (activadoras o neutras) se fue alternando entre los pacientes.

Cada paradigma se repitió dos veces.

a) Paradigma placentero (49 imágenes). Duración: 147 segundos (ver cuadro 3).

N	P	N	P	N	P	N
21seg	21seg	21seg	21seg	21seg	21seg	21seg

Cuadro 3: Paradigma placentero

*N = Imágenes Neutras, P = Imágenes Placenteras.*

b) Paradigma displacentero (49 imágenes). Duración: 147 segundos (ver cuadro 4).

N	D	N	D	N	D	N
21seg	21seg	21seg	21seg	21seg	21seg	21seg

Cuadro 4: Paradigma displacentero

*N = Imágenes Neutras, D = Imágenes Displacenteras.*

Se utilizó un tiempo de reposo de unos 15 minutos, durante los cuales no se presentó estímulo alguno. En este tiempo se realizaron los cortes estructurales (3D y DTI), tratando así de evitar la acomodación cerebral. La duración total de todo el proceso fue de unos 25 minutos.

También se intentaron controlar algunas de las limitaciones típicas mediante la presentación aleatoria o contrabalanceada de los estímulos y los bloques, evitando la repetición de la secuencia de los bloques y de los estímulos en cada bloque, o controlando que cada estímulo fuese precedido o seguido por los mismos estímulos en cada ensayo.

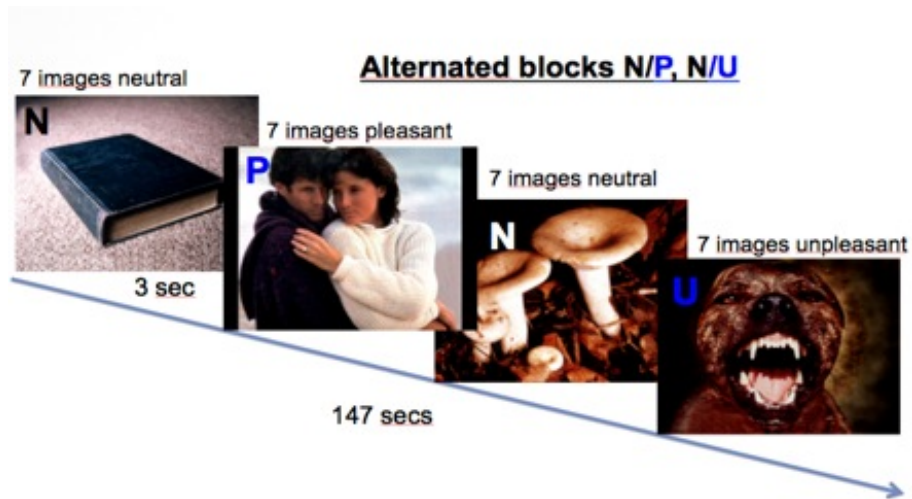


Figura 11: Paradigma de estimulación emocional  
*Bloques alternos de imagen Neutra/Placentera, Neutra/Displacentera. Imagen editada por R. Molina*





Figura 12: IMÁGENES NEUTRAS



Figura 13: IMÁGENES PLACENTERAS



Figura 14: IMÁGENES DISPLACENTERAS



### 7.4.2. Tratamiento de los datos

Una vez adquiridas las imágenes, se procedió al análisis de los datos de RMNf utilizando el software FMRIB Library (F.S.L) (Jenkinson et al., 2012; Smith et al., 2004; Woolrich et al., 2009) versión 4.1.9.

El tratamiento de los datos requirió de un paso previo al estudio comparativo (pre-procesado), con el fin de incrementar la relación señal-ruido. Esto tiene que ver con que en las imágenes de RMNf aparecen distintos tipos de ruido en la captura de la señal, lo que implica que las medidas de RMNf están contaminadas con artefactos de ruido, tales como los movimientos de acomodación del paciente o cambios fisiológicos vasculares, por lo que la detección y análisis del fenómeno de interés puede estar enmascarado. Todos estos efectos indeseados pueden ser reducidos mediante el siguiente preprocesado que se utilizó en nuestro estudio:

1. Corrección de movimiento a nivel subvóxel para la supresión de los artefactos asociados al movimiento involuntario de la cabeza durante el estudio RMNf.
2. Normalización espacial de los volúmenes dentro de un sistema de coordenadas estándar: espacio estandarizado MNI 152 (Mazziotta, 1995, 2001). Esto permite realizar comparaciones entre diferentes sujetos más fácilmente e identificar localizaciones conocidas.
3. Suavizado espacial a 10 mm de ancho y mitad del máximo (*Full Width at Half Maximum* o FWHM).

El tamaño del voxel de la imagen después del resamplado fue de 2-2-2 mm<sup>3</sup>. A continuación y para analizar las imágenes, se realizó un análisis estadístico basado en voxeles de tres etapas:

- En la primera se buscó la existencia de correlaciones entre la respuesta BOLD y la condición emocional en cada una de las sesiones. La serie temporal asociada al estímulo emocional (placentero-neutro o displacentero-neutro) se modeló a partir de una onda *cuadrada* (*square waveform*) ajustada con una función gamma. Los resultados se agruparon según la clase del estímulo.
- En una segunda fase del análisis se definieron dos estudios, uno intra-grupo y otro inter-grupo:

- Para cada grupo, se realizó un *T-Test* con el fin de estudiar el efecto medio en el grupo, esto es, para medir la diferencia de activación cerebral en las regiones de interés (*Region Of Interest, ROI*) en la respuesta entre imagen estimulada y neutra, para cada uno de ellos.
- A continuación se realizaron las siguientes comparaciones para encontrar diferencias significativas entre los grupos: controles frente a TCA, controles frente a AN, controles frente a BN, controles frente a TCAC, AN frente a BN, AN frente a TCAC y BN frente a TCAC. En todos estos casos, para cada una de las comparaciones, se definieron dos *T-test*, buscando detectar, no sólo la existencia de las diferencias entre los grupos, sino también la dirección de estas diferencias.
- Finalmente, en una tercera fase, se extrajo la información teniendo en cuenta las ROI sobre las cuales se había formulado la hipótesis. Estas ROI se definieron utilizando el atlas de *Harvard Oxford* (Desikan et al., 2006; Frazier et al., 2005; Goldstein et al., 2007; Makris et al., 2006) e incluían la amígdala y partes del córtex prefrontal (CPF), como el córtex orbitofrontal (COF), el córtex prefrontal medial (CPFM) y córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL).

Los resultados de los *T-Test* se consideraron significativos cuando los *p*-valores no corregidos, eran inferiores a 0,001. Posteriormente se corrigió para comparaciones múltiples con el objetivo de controlar el *FWER-Family-Wise Error Rate* (probabilidad de al menos un falso positivo), utilizando el algoritmo de *Sidak*, con una bola de radio de 10mm. En ese caso los voxels fueron considerados significativos para valores corregidos del *p*-valor inferiores a 0,05.

## 7.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS CORRELACIONES

A la hora de correlacionar variables cuantitativas con distribución normal, se utilizó la prueba de *Pearson*. Para variables cuantitativas y ordinales y distribución no normal, se utilizó la correlación de *Spearman*.

El nivel de significación fijado para todas las pruebas de contraste de hipótesis fue del 0,05.

En el análisis de correlación entre volumen del estriado (caudado y putamen) y los antecedentes traumáticos (AT), se utilizó como variable independiente los AT y como variable dependiente los volúmenes del caudado y el putamen. Como covariables se aplicaron la edad, el IMC y el Volumen Intracraneal Total (VIT).

Por último, añadir que muchas de las variables no se ajustaban a una distribución normal y tenemos una muestra pequeña, lo que hace aconsejable trabajar con las medianas (Md). Por este mismo motivo la comparación de medias se ha realizado a partir de pruebas no paramétricas (*U-Man-Whitney y Kruskal Wallis*).

Las variables analizadas en el estudio son fundamentalmente de 3 clases:

- Datos sociodemográficos y de rasgos de personalidad, impulsividad y antecedentes traumáticos.
- Variables de volúmenes cerebrales a partir de RMN estructural.
- Variables funcionales registradas durante el paradigma experimental emocional dentro de la máquina de RM.

Los análisis siempre se realizaron en el siguiente orden:

- CONTROLES – PACIENTES
- CONTROLES- ANORÉXICAS- BULÍMICAS- TCAc

Es decir, se compararon las diferencias que hemos observado entre el grupo experimental y el grupo control (diferencias entre-grupos) y entre los subgrupos de sujetos de un mismo grupo (diferencias intra-grupo). Por otro lado, debido a que los TCA se presentan con frecuencia de manera comórbida con los trastornos de la personalidad, se ha estudiado por separado aquellos enfermos que habían recibido los dos diagnósticos de trastorno de la personalidad (en concreto TLP) y TCA, con el objetivo de ver si existían diferencias estadísticamente significativas en las dos técnicas de estudio utilizadas.

## **7.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### **7.6.1. Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)**

El protocolo recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, el 7 de Mayo del 2010.

### **7.6.2. Solicitud del consentimiento informado**

Tanto los pacientes como los sujetos control, fueron invitados a participar voluntariamente en el estudio tras ser informados de la naturaleza del mismo. La solicitud de participación se hizo por escrito, en el mismo documento donde los investigadores se comprometieron a preservar en todo momento la identidad de los participantes.

### **7.6.3. Confidencialidad**

Se mantuvo la confidencialidad de los datos personales y médicos de los pacientes de acuerdo con la L.O 15/1999.

Por último añadir que se ha intentado trabajar con el máximo rigor científico.

## 8. RESULTADOS



## 8.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La muestra estaba compuesta por un grupo control (44 %) y un grupo de pacientes con diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria (56 %). Del total, un 19 % correspondía a las pacientes con Anorexia Nerviosa (AN), un 21,4 % a pacientes con Bulimia Nerviosa (BN) y un 16,7 % al grupo TCA comórbido con TLP (TCAc).

En el momento del estudio las 24 pacientes se distribuían de la siguiente forma, de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV:

- 7 de las pacientes fueron diagnosticadas de anorexia nerviosa (29 %): 4 de tipo restrictivo (ANr) y 3 de tipo compulsivo-purgativo (ANcp),
- 1 de TCA no especificado (4 %),
- 9 de bulimia nerviosa (37 %),
- 7 de trastorno de la conducta alimentaria comórbido (29 %).

Dado que los trastornos alimentarios no especificados constituían una muy pequeña representación de la muestra (4 %) y con el objetivo de no dispersar los resultados, se incluyó a esta paciente en el grupo de anorexia nerviosa, teniendo en cuenta la conducta alimentaria predominante y el IMC. Tampoco se diferenció entre anorexia restrictiva y compulsivo purgativa dada la pequeña muestra de la que disponíamos. Por lo tanto todos los análisis se realizaron en base a esta subdivisión de las pacientes (ver figura 15).

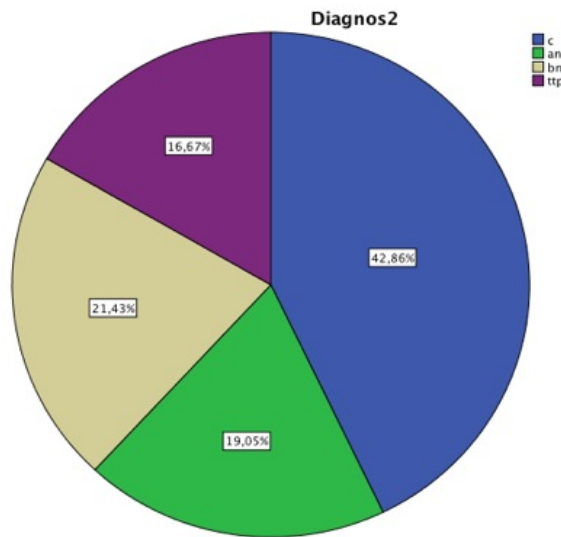


Figura 15: Muestra

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; ttp= TCA comórbido*

En el estudio de la edad (ver cuadro 5), los controles tenían una media ( $\bar{X}$ ) de 23,18 años y una desviación estándar (SD) de 2,40 ( $\bar{X} = 23,18$ ;  $SD = 2,404$ ), el grupo de anorexia una media de 30 años ( $\bar{X} = 30,13$ ;  $SD = 9,250$ ), el grupo de bulimia de 28 años ( $\bar{X} = 28,44$ ;  $SD = 11,21$ ) y el grupo TCAC de 32 años ( $\bar{X} = 32$ ;  $SD = 10,47$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad. Además, un 7,5 % de la muestra total pertenecía al grupo de edad de menos de 20 años, el 67 % entre 20 y 30 años y un 25 % tenía más de 30 años.

Edad	N	Media	Desviación est	Error est	Mín	Max
C	17	23,18	2,404	0,583	20	28
AN	8	30,13	9,250	3,270	17	42
BN	9	28,44	11,215	3,738	19	45
TCAC	7	32,00	10,472	3,958	20	52
Total	41	27,20	8,477	1,324	17	52

Cuadro 5: Edad

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido. Error est = Error estándar; Desviación est= Desviación estándar; Mín= Mínimo; Max=Máximo*

El grueso de la muestra tenía un nivel socioeconómico medio ( $\bar{X}= 2,09$ ;  $SD= 0,53$ ), el cual correspondía a un 71 % del total. Un 19 % correspondía a nivel socioeconómico medio-alto y un 10 % a nivel socioeconómico medio-bajo (ver cuadro 6). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre unos grupos y otros.

En el estado civil el 85 % de la muestra estaban solteras (considerándose solteras a aquellas que aún teniendo pareja no estuvieran casadas), un 7 % estaban casadas, un 5 % separadas y un 2,5 % divorciadas. Tampoco se encontraron diferencias entre unos grupos y otros en el estado civil (ver cuadro 7).

El consumo de tóxicos (porcentaje de sujetos que habían consumido alguna vez tóxicos como cannabis, cocaína, heroína o alcohol, durante un periodo corto o largo de tiempo) fue de un 22 % entre los controles, un 33 % entre las pacientes diagnosticadas de TCA y un 44 % de las diagnosticadas de TCAC. En este estudio no se diferenció entre unos tóxicos y otros, ni entre un consumo continuado o esporádico. Las diferencias entre pacientes y controles o entre los distintos grupos, no fueron estadísticamente significativas. Además, un criterio de exclusión en la elección de la muestra fue el consumo comórbido de tóxicos como patología o el consumo en los últimos 6 meses.

Nivel socioeconómico		BAJO	MEDIO	ALTO	Total
Diagnóstico	C	25 %	48,3 %	37,5 %	43,9 %
	AN	0 %	17,2 %	25 %	17,1 %
	BN	25 %	24,1 %	12,5 %	22 %
	TCAC	50 %	10,3 %	25 %	17,1 %
Total		100 %	100 %	100 %	100 %

Cuadro 6: Nivel socioeconómico.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido*

		ESTADO CIVIL					Total
			Soltera	Casada	Separada	Divorciada	
Diagnóstico	C	100 %	42,9 %	0 %	0 %	0 %	42,9 %
	AN	0 %	20 %	0 %	0 %	100 %	19 %
	BN	0 %	20 %	100 %	50 %	0 %	21,40 %
	TCAC	0 %	17,1 %	0 %	50 %	0 %	16,70 %
Total		100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Cuadro 7: Estado civil.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido*

	Consumo de tóxicos		
	Sí	No	Total
C	22,2 %	48,5 %	42,9 %
AN	11,1 %	21,2 %	19 %
BN	22,2 %	21,2 %	21,4 %
TCAc	44,4 %	9,10 %	16,7 %
	100 %	100 %	100 %

Cuadro 8: Consumo de alcohol u otros tóxicos.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido*

En cuanto a la escolaridad, casi un 70 % había cursado o estaba cursando uno de los dos primeros años universitarios o bien había obtenido una diplomatura o formación profesional. Un 24 % del total había acabado una carrera superior. Un 9,5 % se encontraban cursando el Bachillerato.

En la escolaridad se encontraron diferencias significativas al comparar el grupo de pacientes frente a los controles (14 vs 17). Al comparar por subgrupos se observó que esta diferencia era debida al grupo TCAc, donde la edad era significativamente mayor frente al grupo control, no encontrándose diferencias entre el resto de los subgrupos (C= 17; AN= 16; BN= 14; TCAc= 12).

La media del índice de masa corporal (IMC) de los controles fue de 19,79 con una desviación estándar de 1,54 ( $\bar{X}$  = 19,79; SD= 1,54) y en los pacientes la media fue de 21,24 con una desviación estándar de 6,90 ( $\bar{X}$  = 21,24; SD= 6,90). Cuando se hizo la división por subgrupos, se observó una mayor diferencia entre unos grupos y otros (ver cuadro 9), diferencia que estaría relacionada con la propia clínica de las pacientes. De esta manera se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de anorexia y bulimia, así como entre el grupo control y bulimia.

	N	Media	Desviación est	Error estándar	Mínimo	Máximo
C	15	19,7973	1,54369	0,39858	17,76	23,00
AN	7	16,9214*	2,80067	1,05855	14,50	22,00
BN	9	25,9000*	7,54345	2,51448	16,84	40,00
TCAc	7	19,6957	5,13422	1,94055	14,91	30,40
Total	38	20,6942	5,34334	0,86680	14,50	40,00

Cuadro 9: IMC

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido; Desviación est= Desviación estándar. \* $p < 0,05$ .*

Los análisis de la prueba *T*-student para dos muestras independientes y de  $X^2$ , no mostraron diferencias significativas entre grupos para edad, estado civil, nivel socioeconómico o escolaridad, salvo para el grupo TCAc en consumo de tóxicos que presentó mayor consumo. Por lo tanto, en lo que concierne a estas variables, se pudo considerar que los grupos eran homogéneos entre sí y podían compararse.

Las diferencias encontradas en IMC y antecedentes de consumo de tóxicos eran esperables como parte del cuadro clínico de las pacientes a estudio. En cualquier caso y para evitar la influencia de estos en los resultados, se trataron de controlar en el análisis.

## 8.2. VARIABLES CLÍNICAS

### 8.2.1. Antecedentes traumáticos

#### ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS EN LA INFANCIA

- Al comparar el grupo control frente a las pacientes (TCA), se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de antecedentes traumáticos infantiles (ATi), puntuando más las pacientes frente a a los controles (TCA= 19,04 vs 9,97).

Cuando se compararon los distintos grupos de pacientes entre sí, junto con los controles, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los ATi para las siguientes comparaciones (ver cuadro 10):

- Las pacientes con anorexia puntuaron más en ATi que los controles y más que las bulímicas: AN > C (27,75 vs 5,93;  $p < 0,05$ ); AN > BN (27,75 vs 12,28;  $p < 0,05$ )
- Las pacientes con TCA comórbido puntuaron más en AT infantiles que los controles y que las pacientes con bulimia: TCAc > C (39 vs 5,93;  $p < 0,05$ ) y TCAc > BN (39 vs 12,28;  $p < 0,05$ )

En resumen, el grupo de TCAc fue el que más ATi presentó, seguido por el grupo de AN y de BN.

#### ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS GENERALES

Para facilitar la presentación de los datos se ha optado por considerar únicamente la puntuación total de los antecedentes traumáticos (ATt), resultante del sumatorio de las tres categorías: antecedentes por delitos, catástrofes generales y traumas físico-sexuales, ya que las puntuaciones fueron bajas para cada uno de ellos por separado.

- En la comparación entre las pacientes y el grupo control se observó que las primeras puntuaban más que los controles en ATt (4,8 vs 1,7), resultando esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Cuando se estudiaron las diferencias por subgrupos se observó (ver cuadro 10 y figura 16):

- Mayor número de ATt en pacientes con bulimia frente a controles de manera estadísticamente significativa.
- Mayor número de ATt del grupo TCAC frente al resto de subgrupos de manera estadísticamente significativa (TCAC > C; TCAC > AN; TCAC > BN).
- No se encontraron diferencias entre el grupo AN y BN ni entre el AN y C.

		A. TRAUMÁTICOS	
		Trauma infantil	Trauma general
	N	Media (DE)	Media (DE)
C	15	5,93 (2,78)	1,71 (1,32)
AN	4	27,75 (14,66)	2,8 (3,03)
BN	7	12,28 (8,84)	4,62 (3,73)
TCAC	2	39 (2,82)	8 (1,41)

Cuadro 10: Antecedentes traumáticos

C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido.

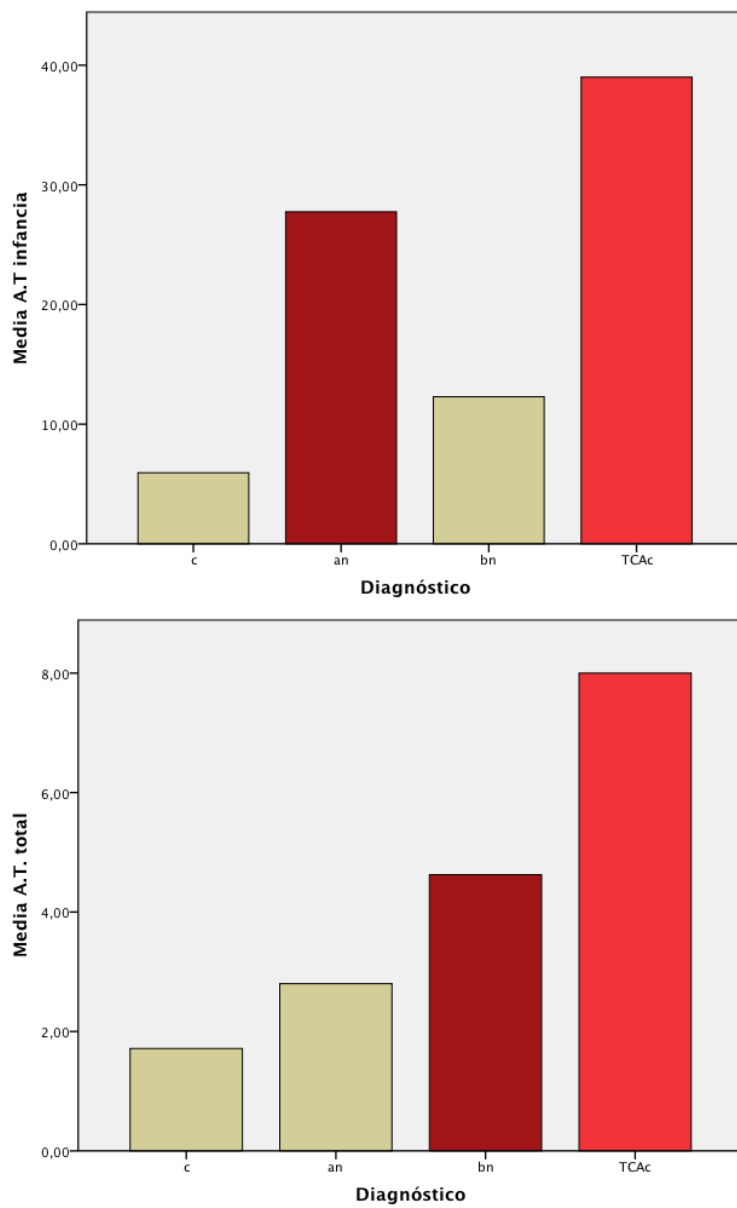


Figura 16: A. TRAUMÁTICOS INFANCIA Y GENERALES.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.*

### 8.2.2. Personalidad

#### CUESTIONARIO TCI DE CLONINGER

En el cuestionario dimensional TCI de Cloninger, las pacientes puntuaron más frente a los controles en evitación del peligro (18,35 vs 9,96), menos en autosuficiencia (19,93 vs 34,07) y menos en cooperatividad (11,25 vs 20,36) de manera estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las dimensiones (ver cuadro 11).

TCI	NS	HA	RD	p	SD	COP	ST
Pacientes	24,62	18,35	18,50	5,7	19,93*	11,25*	19,93
Controles	21,62	9,96	17,78	4,42	34,07	20,36	34,07

Cuadro 11: TCI

*Análisis dimensional de la personalidad mediante el TCI. NS= Novelty Seeking (Búsqueda de novedades); HA=Harm Avoidance (evitación del peligro); RD= Reward Dependence (dependencia del refuerzo); P= Persistence (persistencia); SD= Selfdirectedness (autosuficiencia); COP=Coperativeness (Cooperatividad); ST=Selftranscendence (autotranscendencia). \*p<0,05.*

En el análisis por subgrupos (C, AN, BN, TCAC) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes dimensiones (ver cuadro 12):

- Dimensión *Búsqueda de novedades*, resultando ser significativamente más buscadoras de novedades el grupo TCAC frente a cada uno de los otros subgrupos (TCAC>C, TCAC>AN, TCAC>BN) (ver figura 17).
- Dimensión *evitación del riesgo* en la que AN y BN (AN> C y BN > C) puntuaron más alto que los controles (p<0,05) (ver figura 18).
- Dimensión *autosuficiencia*: el grupo control puntuó más que el resto de los subgrupos (AN, BN, TCAC) y las AN puntuaron más frente a las TCAC (AN>TCAC) (ver figura 19).
- Dimensión *cooperación*: los controles puntuaron más que el grupo BN y el grupo TCAC (C>BN, C>TCAC). Esta diferencia de mayor cooperación también se

observó en la comparación de el grupo de AN frente al de TCAC ( $AN > TCAC$ ) (ver figura 20).

- No se encontraron diferencias significativas entre los distintos subgrupos en las demás dimensiones del TCI.

En resumen, las pacientes del grupo TCAC fueron más buscadoras de novedades y menos autosuficientes y cooperadoras que el resto de los grupos. Además, tanto el grupo AN como el BN fueron más evitadoras del riesgo. Finalmente, los dos grupos más impulsivos (BN y TCAC) aparecieron como menos cooperadoras (ver figuras 17, 18, 19, 20).

TCI	NS	HA	RD	P	SD	COP	ST
C	21,62	11,71	17,78	4,4	34,07*	21,07*	7,85
AN	19,60	22,20*	18,80	6,4	23,8*	17,80*	11,20
BN	23,22	21,13*	17,5	4,1	21,25	11,06	10
TCAC	33*	13	19,75	6,25 *	14*	5,88	9,5

Cuadro 12: TCI- Subgrupos

*Dimensiones del TCI en los distintos subgrupos diagnósticos NS= novelty seeking (Búsqueda de novedades); HA=Harm avoidance (Evitación del peligro); RD= Reward Dependence (dependencia del refuerzo); P= Persistence (persistencia); SD= selfdirectedness (autosuficiencia); COP=coperativeness (cooperatividad); ST=selftranscendence (autotranscendencia). C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido. \* $p < 0,05$*

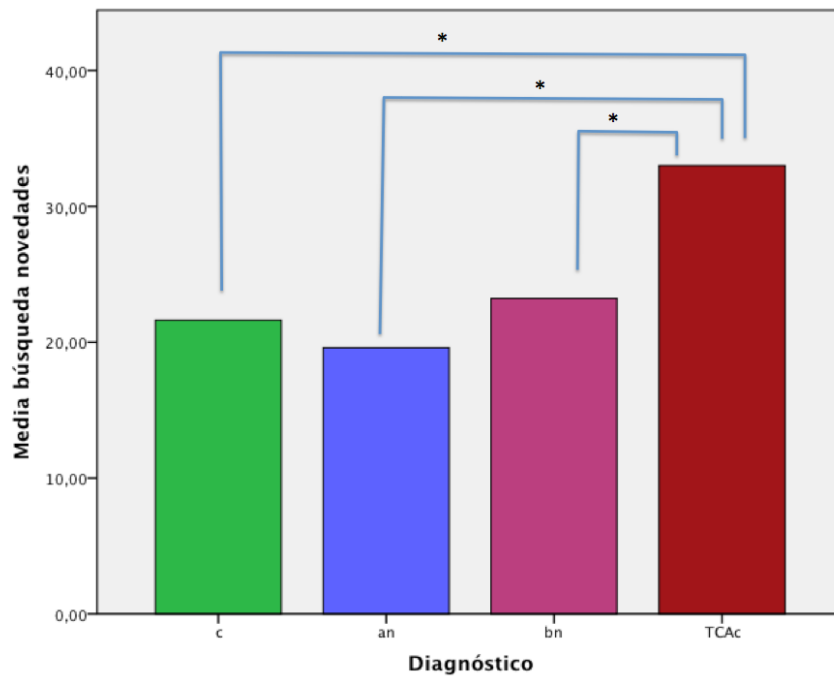


Figura 17: Búsqueda de Novedades

C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.

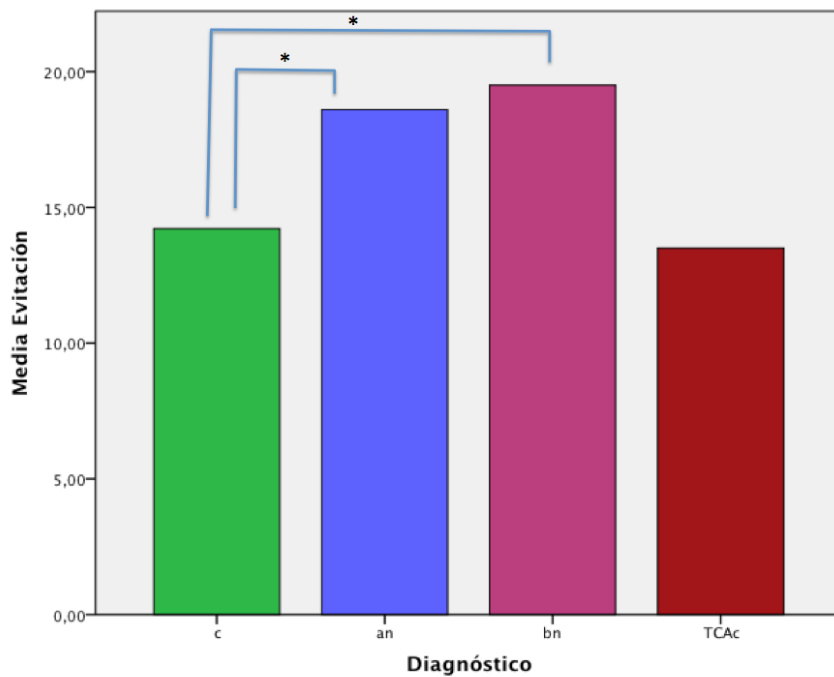


Figura 18: Evitación del riesgo.

C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.



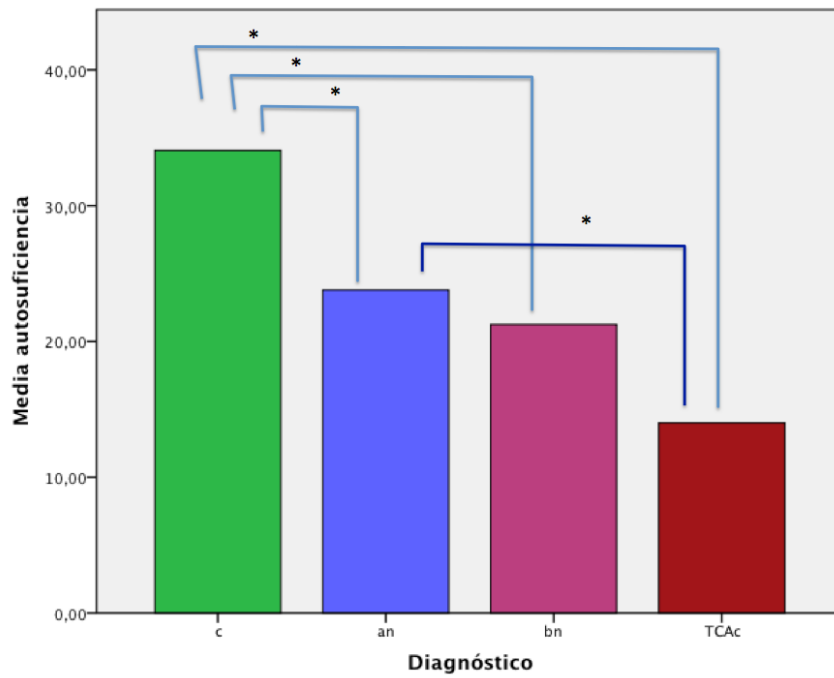


Figura 19: Autosuficiencia.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.*

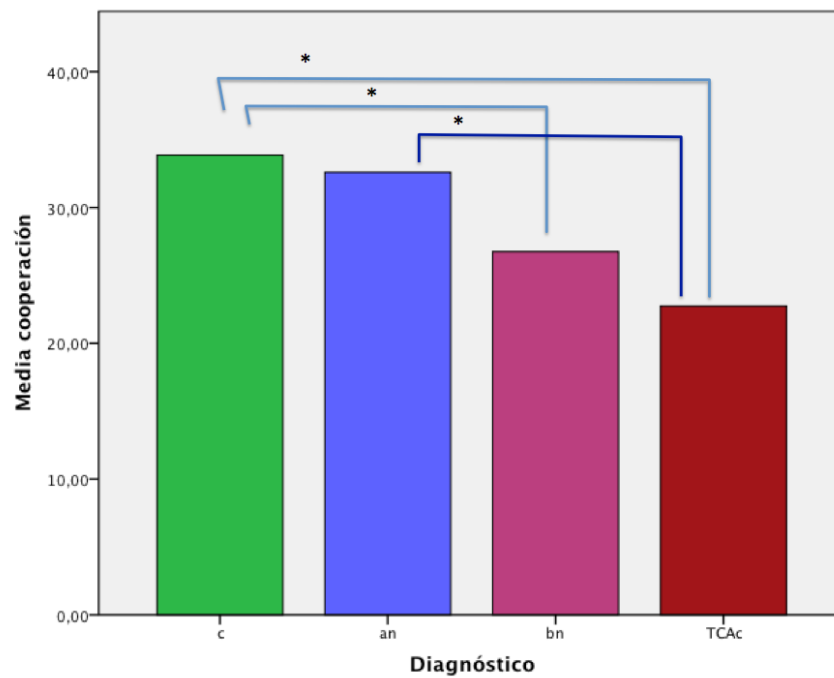


Figura 20: Cooperación.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.*

### 8.2.3. Escalas de impulsividad

En la Escala de Autocontrol de la Universidad de Columbia se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de pacientes frente a controles (24,66 vs 19,13).

En el análisis por subgrupos, las BN mostraron una tendencia a un mayor descontrol (mayores puntuaciones) de manera estadísticamente significativa, frente a los controles (27,25 vs 19,13), frente a las AN (27,25 vs 19,50) y frente a las TCAc (27,25 vs 19,25).

En la escala de impulsividad del Cuestionario de Personalidad de Karolinska (KSP) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control.

Cuando se hizo el análisis por subgrupos, tanto las BN como TCAc puntuaron más frente al resto de los subgrupos, siendo las AN las que menos puntuaron, aunque en esta escala la diferencia no fue significativa para ninguna de las comparaciones.

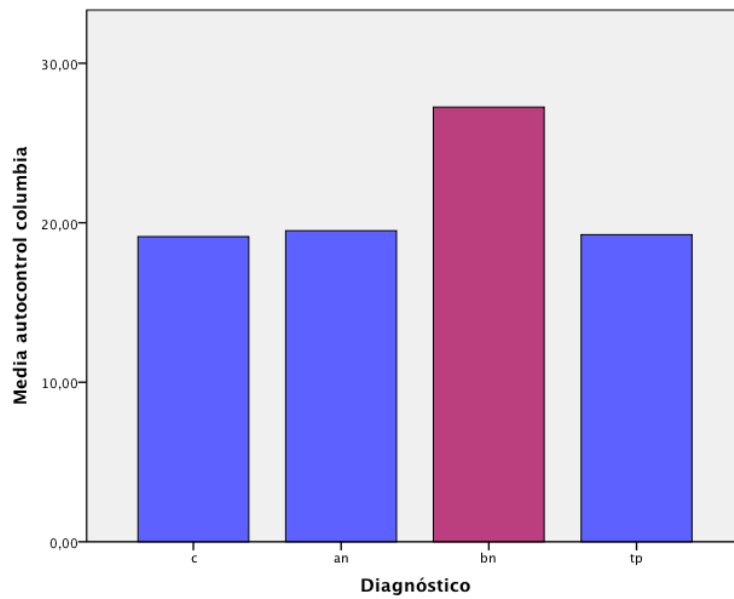


Figura 21: Autocontrol.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.*

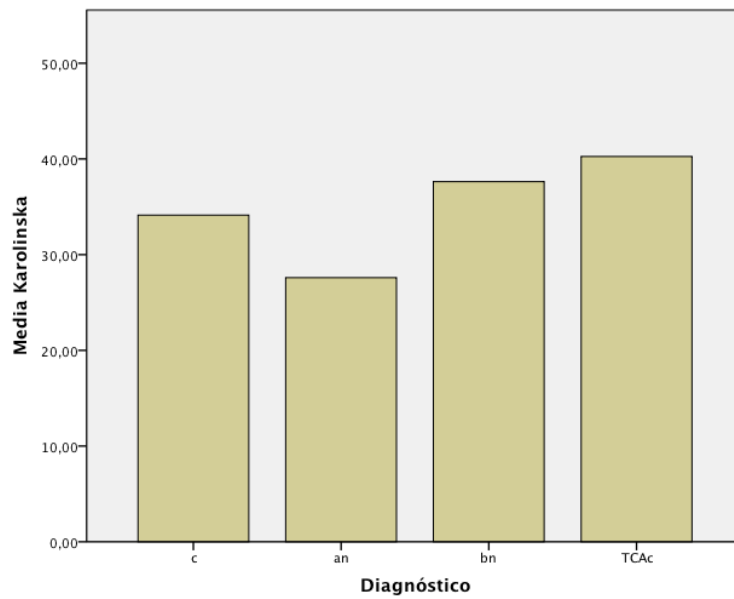


Figura 22: Impulsividad-Karolinska.

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.*

En resumen, el autocontrol fue mayor en las AN y en los controles, menor en las TCAC y mínimo en las BN.

En impulsividad no se encontraron diferencias significativas aunque las AN puntuaron menos en esta escala.

## CORRELACIONES ENTRE VARIABLES CLÍNICAS

### ■ **Correlación entre dimensiones de personalidad y antecedentes traumáticos en la infancia**

- Se encontró una correlación inversa entre ATi y la dimensión autosuficiencia ( $r=-0,509$  ;  $p<0,05$ ), es decir, cuanto mayor fue el número de antecedentes traumáticos en la infancia, menor fue la autosuficiencia (ver figura 23).

### ■ **Correlación entre dimensiones de personalidad y antecedentes traumáticos totales**

- Se encontró una correlación inversa entre los antecedentes traumáticos totales y la dimensión de autosuficiencia ( $r=-0,564$ ;  $p<0,05$ ) es decir, cuanto mayor fue el número de antecedentes traumáticos generales totales, menor fue la autosuficiencia (ver figura 23).

### ■ **Correlación entre dimensiones de personalidad y escala de impulsividad de Karolinska**

- Se encontró una correlación significativa y directa entre la dimensión búsqueda de novedades del TCI e impulsividad de Karolinska ( $r=0,515$ ;  $p<0,05$ ), no estableciéndose relación con otras dimensiones de la escala de Cloninger (ver figura 25).

### ■ **Correlación entre dimensiones de personalidad y escala de autocontrol de la Universidad de Columbia**

- Como ya se ha expuesto, la escala de autocontrol de Columbia mide la tendencia al descontrol y altas puntuaciones en esta escala reflejan una mayor impulsividad. Al correlacionar con los test de personalidad

(TCI), se observó una correlación negativa entre esta escala de autocontrol y la dimensión cooperación ( $r=-0,505$ ;  $p<0,05$ ), es decir, una mayor puntuación en esta escala (mayor impulsividad), se asoció a una menor cooperación (ver figura 26).

- **Correlación entre escalas de impulsividad y antecedentes traumáticos**
  - Correlación positiva entre los antecedentes traumáticos totales y la escala de Karolinska ( $Rho= 0.392$ ;  $p<0,05$ ), lo cual indicaba que el número de antecedentes traumáticos totales, se correlacionaban con una mayor impulsividad (ver figura 24). No se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas para otras escalas de impulsividad (autocontrol de Columbia).

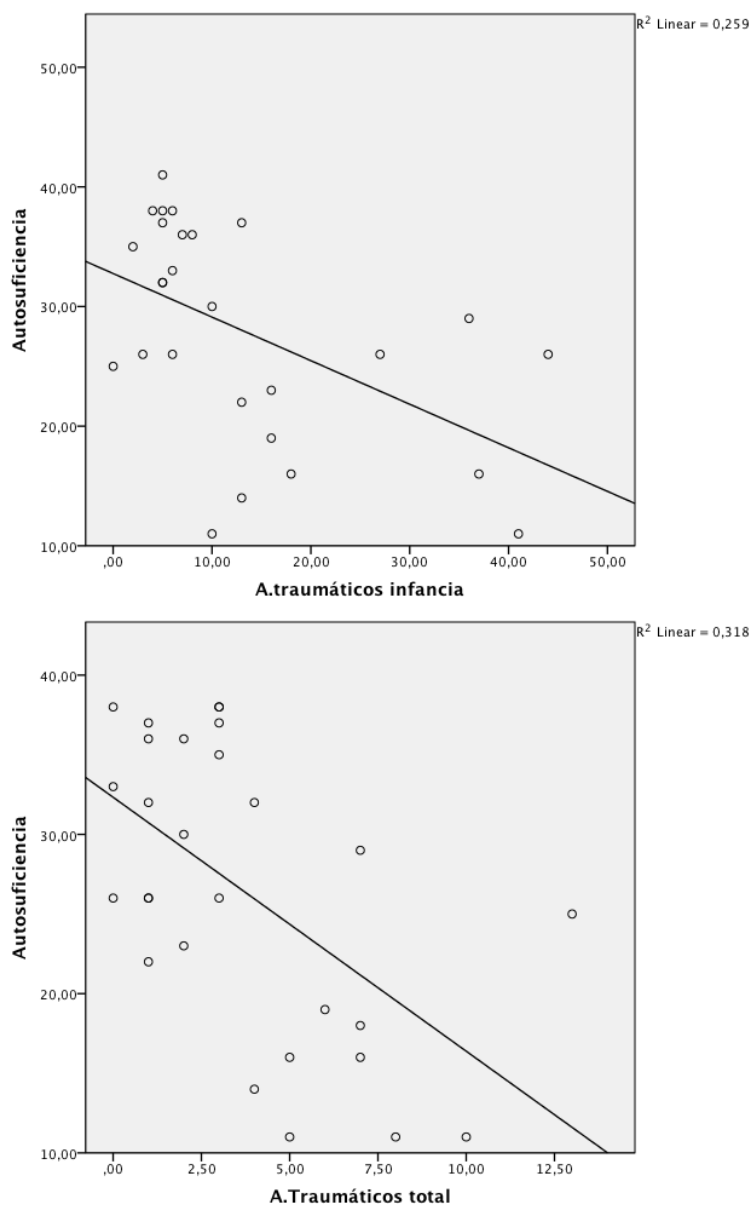


Figura 23: Correlación entre Trauma Infantil y Total con variable Autosuficiencia.

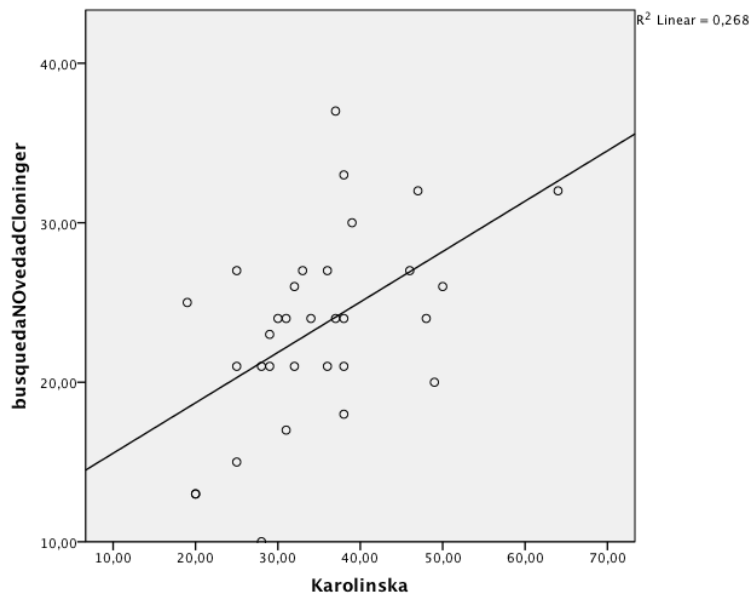


Figura 25: Correlación Karolinska- búsqueda de novedades

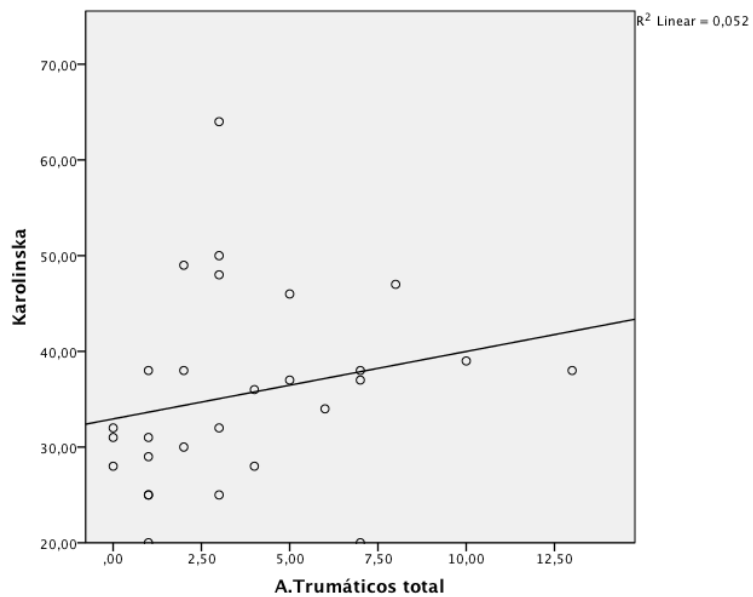


Figura 24: Correlación antecedentes traumáticos totales e impulsividad.

## 9. RESULTADOS RM ESTRUCTURAL

### 9.1. ANÁLISIS DEL CAUDADO

El análisis multivariante de la covarianza (MANCOVA) utilizando el VIT, edad e IMC como covariables, mostró las siguientes diferencias significativas en el caudado (ver cuadro 13):

- El grupo de pacientes diagnosticadas de TCA presentó volúmenes entre 300 y 350 mm<sup>3</sup> mayores, en caudado derecho y en caudado izquierdo frente a los controles.
- Las AN presentaron mayor volumen del caudado derecho frente a controles (AN > C), con una diferencia media de alrededor de 450mm<sup>3</sup>.
- No se encontraron diferencias entre el resto de los grupos en el núcleo caudado.

Variable dependiente		Dif. media	Error Est	95% IC de la diferencia		Sig*
				Límite inferior	Límite superior	
Vol.caudado drch	TCA > C	333,33	145,95	35,26	631,41	0,03
	AN > C	438,74	193,73	42,52	834,97	0,03
Vol. caudado izq	TCA > C	355,23	146,39	56,25	654,21	0,02

a. Covariables Edad = 27.36, VIC = 1449,12; IMC = 20,30.

Cuadro 13: Volumen caudado

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido; IC= Intervalo de Confianza; Dif media= diferencia de la media; Error Est= Error Estándar; Sig= Significación*

### 9.2. ANÁLISIS DEL PUTAMEN

En el análisis multivariante de la covarianza (MANCOVA) utilizando el VIT, edad e IMC como covariables, se encontró:

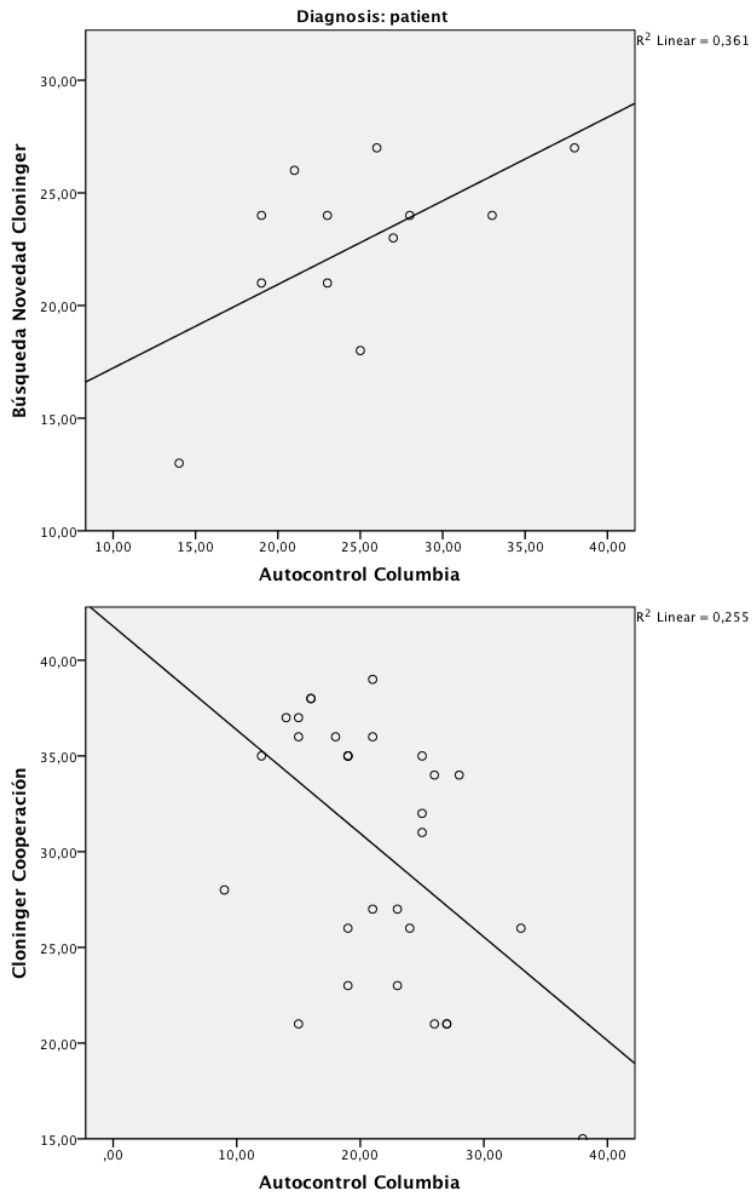


Figura 26: Correlación entre Autocontrol Columbia y variables búsqueda de novedades y cooperación.

Las pacientes diagnosticadas de TCA frente al grupo control no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En la comparación por subgrupos sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ver cuadro 14):

- Las pacientes anoréxicas y los controles presentaron un volumen de hasta 600 mm<sup>3</sup> mayor en putamen derecho frente a las pacientes con TCAC (AN>TCAC; C>TCAC).
- Además las AN presentaron volúmenes mayores, de entre 1000 y 1200 mm<sup>3</sup>, en putamen izquierdo frente a las pacientes con bulimia y frente a las TCAC y un un volumen de hasta casi 700 mm<sup>3</sup> mayor frente a controles (AN>BN; AN>TCAC y AN>C)
- Los controles mostraron volúmenes mayores frente a las pacientes con bulimia en el putamen izquierdo con una diferencia de 500 mm<sup>3</sup> (C>BN).

Var. dependiente		Dif Media	Error Est.	95 % IC de la diferencia		Sig*
				Límite inferior	Límite superior	
Vol. putamen drch	AN > TCAC	608,10	281,91	32,36	1183,85	0,039
	C > TCAC	537,35	257,33	11,79	1062,90	0,045
Vol. putamen izq	AN > C	661,77	234,20	183,47	1140,08	0,008
	AN > BN	1167,702	292,08	571,19	1764,21	0
	AN > TCAC	1000,36	273,87	441,04	1559,68	0,001
	C > BN	505,92	231,10	33,94	977,90	0,037
a. Covariables: Edad = 27,24, VIC = 1454,73; IMC = 20,83.						

Cuadro 14: Volumen putamen

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido; IC=Intervalo de Confianza; Dif. media= diferencia de la media; Error Est= Error Estándar; Sig\*= Significación*

### 9.3. ANÁLISIS DEL ESTRIADO (CAUDADO Y PUTAMEN)

El análisis multivariante de la covarianza (MANCOVA) utilizando el VIT, edad e IMC como covariables mostró las siguientes diferencias estadísticamente significativas (ver cuadro 15):

- El grupo de pacientes diagnosticadas de TCA presentó volúmenes de entre 650-700 mm<sup>3</sup> mayores del caudado bilateral frente a los controles (TCA>C).
- El grupo de AN presentó volúmenes de entre 1600 y 1650 mm<sup>3</sup> mayores en el putamen bilateral frente a bulímicas y frente a TCAC (AN>BN, AN>TCAC).
- El grupo AN presentó volúmenes en torno a 800 mm<sup>3</sup> mayores en el caudado bilateral frente a los controles (AN>C).

Var. dependiente		Dif. Media	Error Est	95% IC de la diferencia		Sig*
				Límite inferior	Límite superior	
Vol. putamen bilat.	AN>BN	1589,64	558,58	447,20	2.732,07	0,008
	AN>TCAC	1647,94	517,51	589,5	2706,38	0,003
Vol. caudado bilat.	TCA>C	688,57	276,45	123,97	1253,16	0,019
	AN>C	795,57	370,07	38,69	1552,46	0,04
a. Covariables: Edad = 27,36; ICV = 1449,1275; IMC = 20,30						

Cuadro 15: Volumen estriado

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido; IC=Intervalo de Confianza; Dif media= diferencia de la media; Error Est= Error Estándar; Sig= Significación*

#### 9.4. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Globalmente se observó una tendencia a la presencia de mayores volúmenes en caudado y del putamen en las AN frente al resto de los grupos, incluidos los controles.

Los grupos más impulsivos (BN y TCAc) presentaron volúmenes menores con respecto a controles y anoréxicas.

A continuación se muestran sólo las gráficas más representativas de los resultados expuestos.

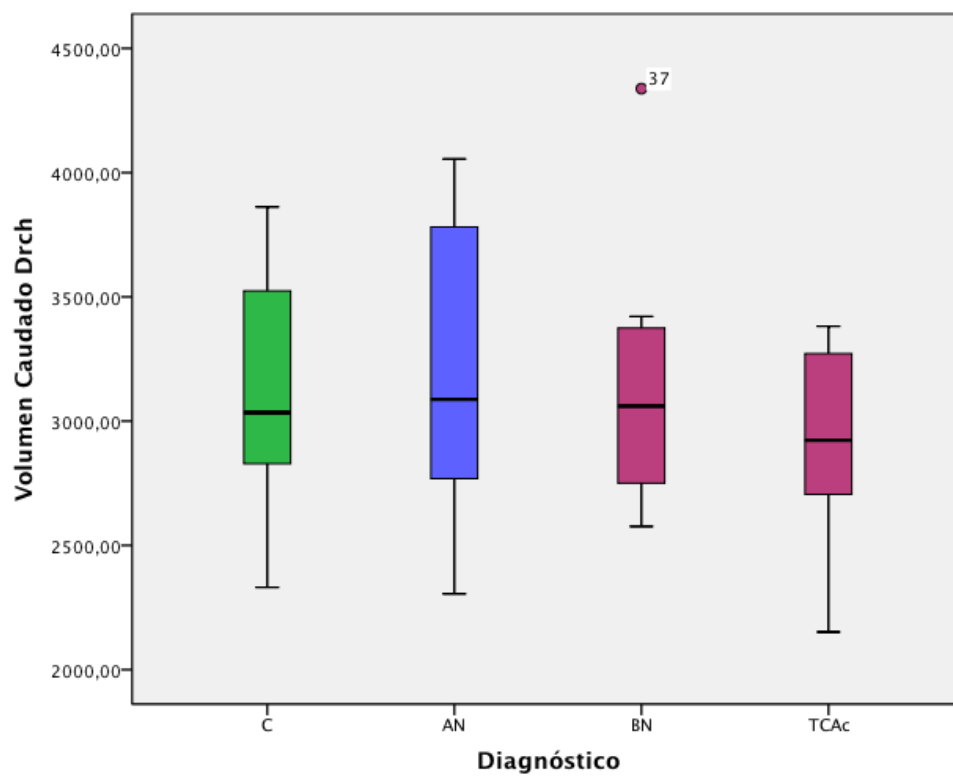


Figura 27: Volúmenes del caudado derecho

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc = TCA comórbido.*



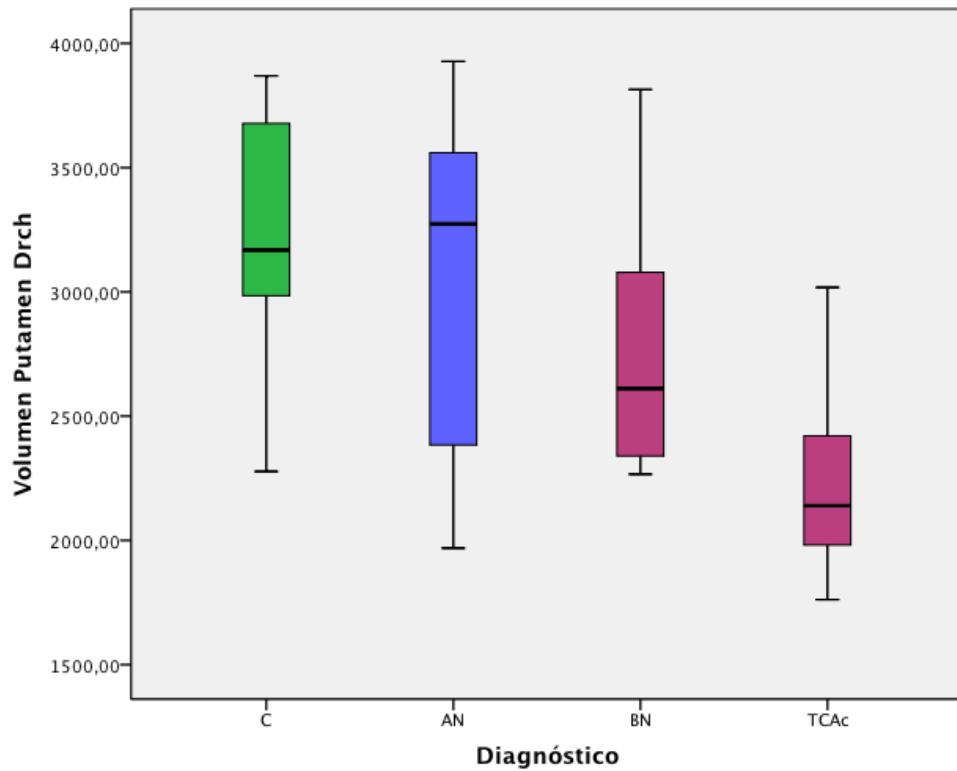


Figura 28: Volúmenes del putamen derecho

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc = TCA comórbido.*



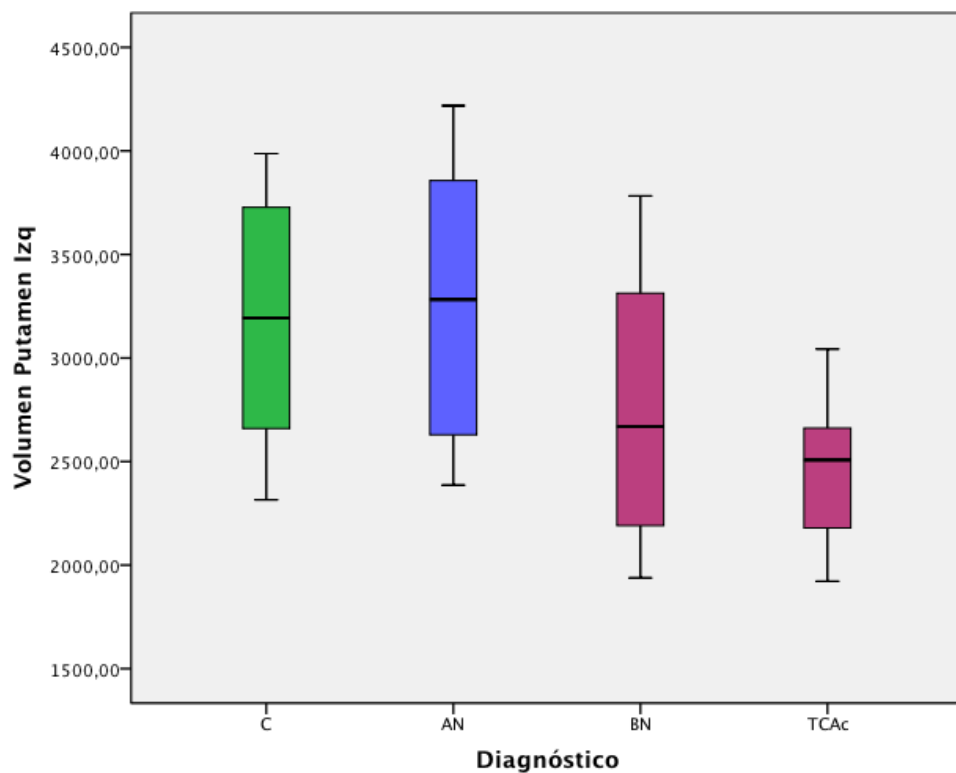


Figura 29: Volúmenes del putamen izquierdo

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc = TCA comórbido.*



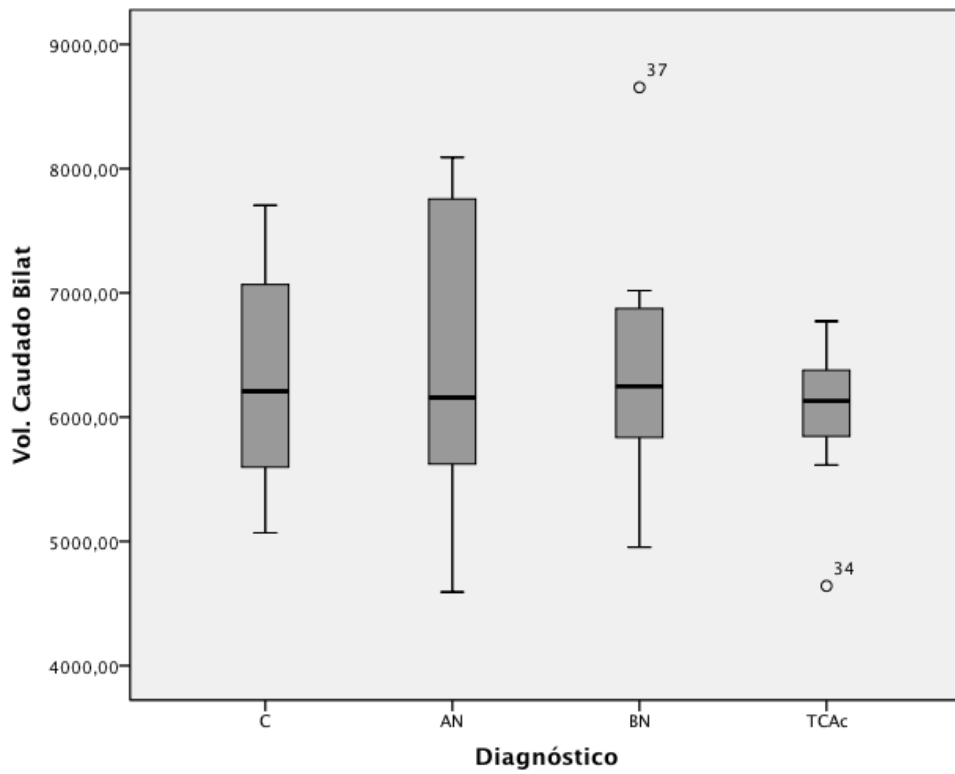


Figura 30: Volúmenes del caudado bilateral

C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc = TCA comórbida.

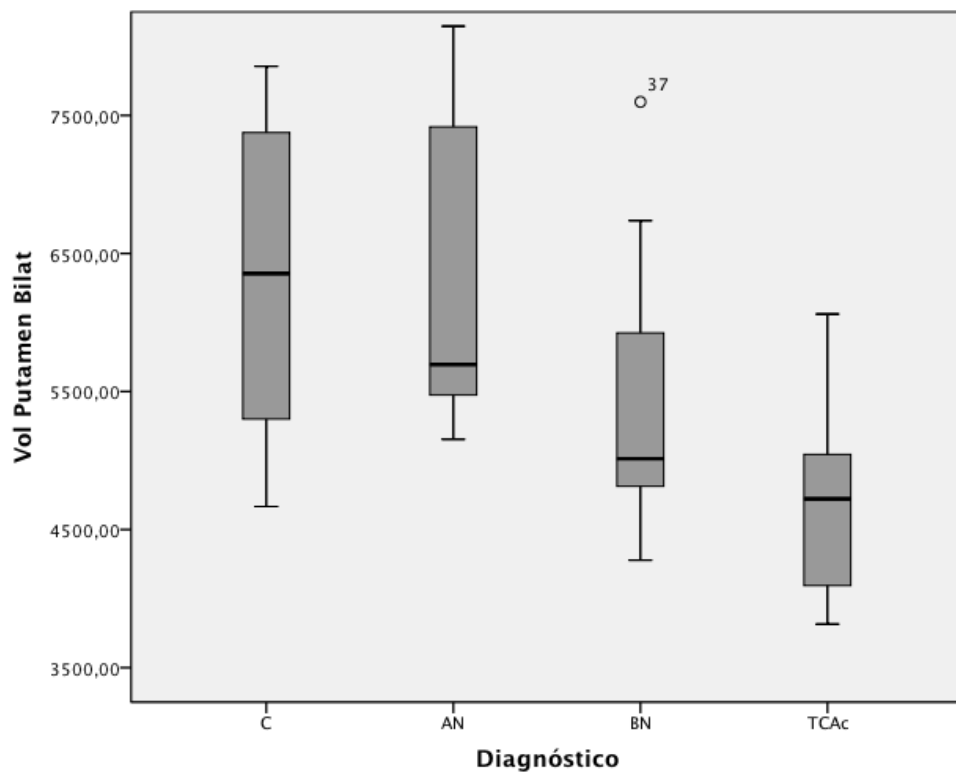


Figura 31: Volúmenes del putamen bilateral

*C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc = TCA comórbido.*

Dado que estos resultados se presentan únicamente con objetivos exploratorios, no se ha aplicado la corrección de Bonferroni o correcciones similares para comparaciones múltiples sino que el estudio se ha limitado al análisis de las áreas establecidas para la hipótesis expuesta.

## 9.5. CORRELACIÓN CON ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS

En un intento de estudiar la correlación entre los volúmenes de estos núcleos y los antecedentes traumáticos (Spearman), se observaron los siguientes resultados:

- Los antecedentes traumáticos infantiles (ATi) correlacionaron con putamen derecho ( $Rho = -0,433$ ;  $p = 0,021$ ), putamen izquierdo ( $Rho = -0,491$ ,  $p = 0,008$ ) y putamen bilateral ( $Rho = -0,506$ ;  $p = 0,006$ ).
- Trauma general total correlacionó con putamen derecho ( $Rho = -0,380$ ,  $p = 0,035$ ) y con putamen bilateral ( $Rho = -0,372$ ,  $p = 0,039$ )

Dado que todas las anteriores son correlaciones negativas, la interpretación será que a mayor número de antecedentes traumáticos (infantiles o generales), menor volumen de los núcleos caudado y putamen.

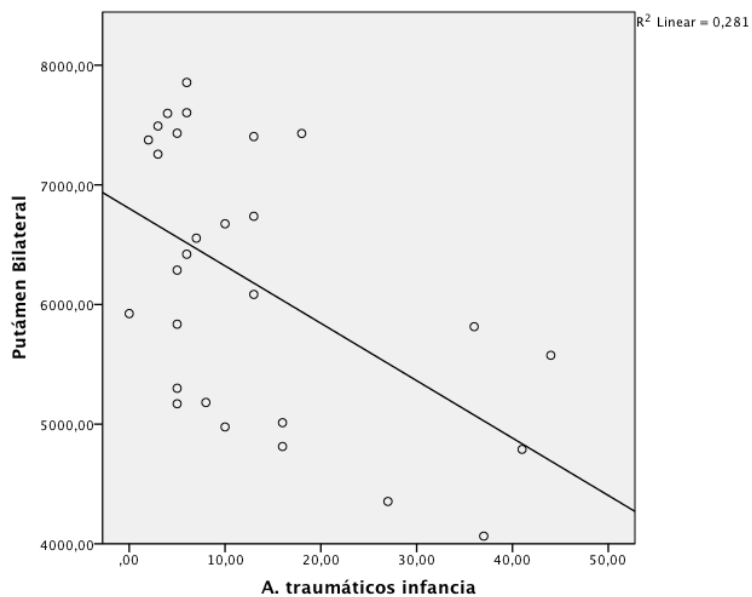


Figura 32: Correlación trauma infantil y volumen putamen.

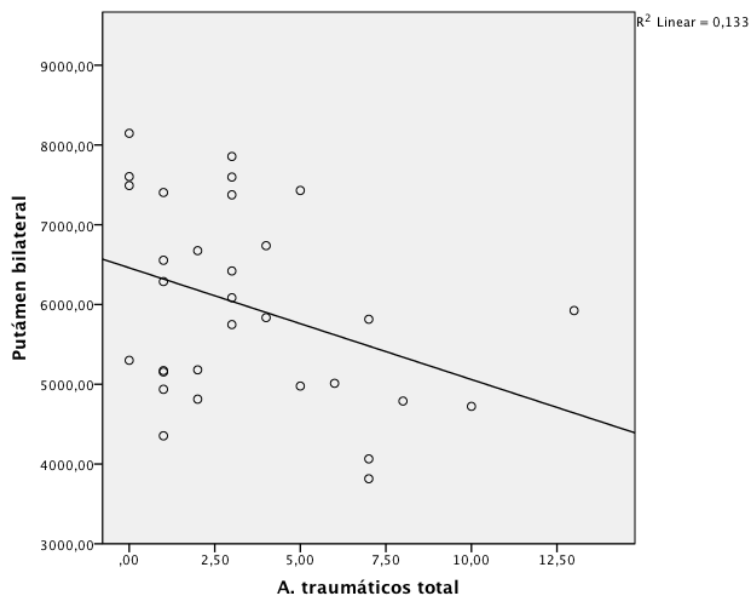


Figura 33: Correlación trauma total y volumen putamen.

## 10. RESULTADOS DE RMN FUNCIONAL

En el análisis de los datos de RMNf, se tuvieron que descartar 2 de los pacientes del estudio debido a la mala calidad de las imágenes. Esto se debió al movimiento de los participantes así como a la presencia de imágenes artefactadas.

El primer paso en el análisis funcional fue realizar la sustracción de los mapas de activación entre imagen estimulada y neutra para cada uno de los grupos, con el fin de comprobar si todos los grupos eran capaces de discriminar una imagen estimulada frente a una neutra. En un segundo paso se hizo un análisis comparativo entre grupos.

### 10.1. Paradigma placentero: efecto intra-grupo

Cuando se estudiaron los mapas de activación con imagen placentera frente a neutra por subgrupos (ver cuadro 16) se encontró lo siguiente:

- Todas las áreas implicadas en el procesamiento y regulación emocional seleccionadas, corticales y subcorticales (CPF, amígdala y estriado) se activaron en el grupo control al realizar el contraste imagen estimulante (placentera) frente a neutra.
- Se obtuvieron resultados similares en el grupo AN y en el BN, excepto porque el CPFV y putamen izquierdo no mostraron esta activación en el grupo AN y el putamen y caudado izquierdos no mostraron esta activación en las BN.
- En el caso del grupo TCAC estas mostraron diferencia de activación en todas las estructuras corticales, pero no así en las subcorticales donde sólo mostraron la diferencia de activación en el caudado izquierdo.

Placentera-Neutral	C	AN	BN	TCAc
CPFVM	<0.001		<0.001	<0.001
COF	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Polo Frontal	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CPFDL	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Amígdala izq	<0.001	<0.001	<0.001	
Caudado izq	<0.001	<0.001		<0.001
Putamen izq	<0.001			
Amígdala drcha	<0.001	<0.001	<0.001	
Caudado drcho	<0.001	<0.001	<0.001	
Putamen drecho	<0.001		<0.001	

Cuadro 16: Paradigma Placentero. Impresión global

*CPFVM = Córtex Prefrontal Ventromedial; COF = Córtex Orbitofrontal; CPFDL= Córtex Prefrontal Dorsolateral.*

## 10.2. Paradigma displacentero: efecto intra-grupo.

Cuando se estudiaron los mapas de activación con imagen displacentera frente a neutra por subgrupos (ver cuadro 4) se encontró los siguiente:

- El grupo control mostró mayor activación en todas las regiones cerebrales implicadas en procesamiento y regulación de las emociones (corticales y sub-corticales) a excepción de del CPFV y putamen izquierdo.
- El grupo de AN sólo mostró diferencias de activación en el CPFDL, polo frontal y amígdala derecha.
- El grupo de BN sólo mostró diferencias de activación en el polo frontal.
- El grupo de TCAc únicamente mostró activación en el CPFDL.

Displacentera-neutra	C	AN	BN	TCAc
CPFVM				
COF	<0.001			
Polo Frontal	<0.001	<0.001	<0.001	
CPFDL	<0.001	<0.001		<0.001
Amígdala izq	<0.001			
Caudado izq	<0.001			
Putamen izq				
Amígdala drcha	<0.001	<0.001		
Caudado drcho	<0.001			
Putamen derecho	<0.001			

Cuadro 17: Paradigma Displacentero. Impresión global

*CPFVM = Córtex Prefrontal Ventromedial; COF = Córtex Orbitofrontal; CPFDL= Córtex Prefrontal Dorsolateral.*

Por tanto, ya durante el procesamiento de las imágenes estimuladas (placentera o displacentera) se observa una evidente diferencia entre el grupo control y los grupos de pacientes.

### 10.3. Paradigma placentero: comparación entre grupos

Durante el paradigma placentero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los TCA como grupo frente a los controles.

Cuando se realizó el estudio por subgrupos se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas (ver figura 34):

- En el CPFDL las pacientes diagnosticadas de AN así como los controles, presentaron una mayor activación en comparación con los grupos más impulsivos (BN y TCAc). Además, se observó una tendencia a una mayor activación del CPFDL en pacientes AN frente a controles (x:50.0, y:34.0; z:12.0; p: 0,0015).
- En el putamen izquierdo se observó mayor activación del grupo control frente al grupo TCAc y del grupo AN frente al grupo TCAc.
- En el polo frontal se observó una mayor activación en anorexia frente a grupos más impulsivos (BN y TCAc), así como mayor activación en este mismo área en el grupo control frente al de anorexia (C > AN > BN > TCAc).

Coordenadas	contraste	x	y	z	T	p-valor no corregido	p-correctado-FWE
CPFDL	AN>TCAc	50.0	38.0	12.0	4,208	0,0008	<0.05
	AN>BN	46.0	36.0	14.0	4,359	0,0005	<0.05
	C>BN	-54	10	50	3,883	0,0009	<0,05
	C>TCAc	40	-6	56	4,92	0,00009	<0,05
Putamen izq	C>TCAc	-26	-10	4	4,269	0,00043	<0.05
	AN>TCAc	-28	-10	4	4,59	0,0004	<0.05
Polo frontal	C>AN	-56	38	6	3,947	0,0009	<0.05
	AN>TCAc	50	38	12	4,208	0,0008	<0.05
	AN>BN	46	36	14	4,359	0,0005	<0.05

Figura 34: Paradigma Placentero. Comparación por grupos

C= Control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAc= TCA comórbido.

CPFDL= *Córtex Prefrontal Dorsolateral*. p-valor no corr. = p-valor no corregido

A continuación se muestran los mapas de activación de los contrastes entre los distintos grupos de mayor interés. Las imágenes mostradas se corresponden con cortes transversales del cerebro.

zstat17 - C17 (AN - BN)

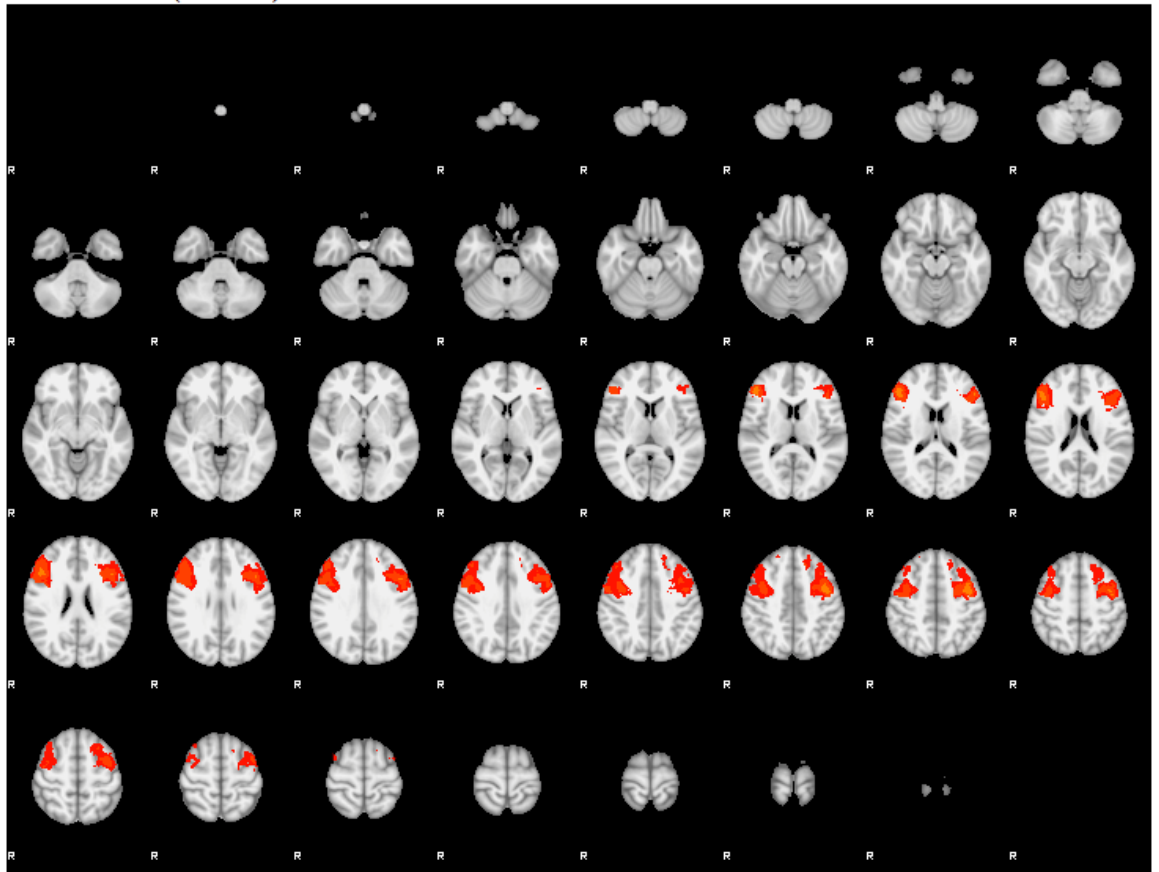


Figura 35: Imágenes placenteras. Córtex Prefrontal Dorsolateral (CPFDL). Comparación AN-BN. Corte transversal



zstat22 - C22 (C - TP)

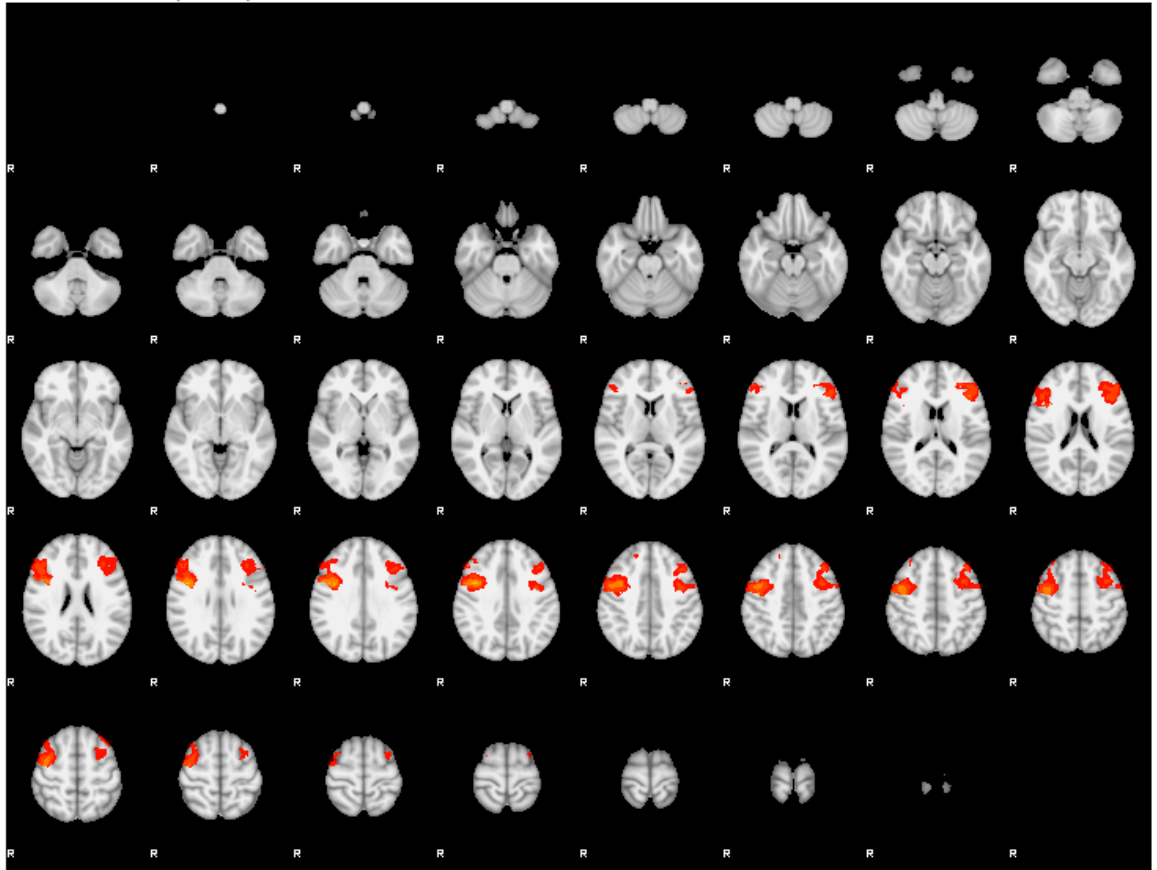


Figura 36: Imágenes placenteras. Comparación C-TCAc. Corte transversal. Córtex Prefrontal Dorsolateral (CPFDL).

#### 10.4. Paradigma displacentero: comparación entre grupos

Durante el paradigma displacentero se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- Mayor activación en el polo frontal del grupo de pacientes diagnosticadas de TCA como grupo frente a los controles.
- Mayor activación en el grupo de AN frente al de TCAC en el córtex orbitofrontal (COF).
- Mayor activación en el polo frontal de todos los grupos (AN, BN y TCAC) frente al de controles.
- Mayor activación en el polo frontal en el grupo de BN frente al de AN.

Coordenadas	contraste	x	y	z	T	p-valor no corregido	p-correcto-FWE
COF	AN>TCAC	24.0	12.0	-20	4,126	0,0010	<0.05
Polo Frontal	AN>C	-42	64	2	4,063	0,0007	<0.05
	BN>C	-44	52	-10	5,027	0,00009	<0.05
	TCAC>C	-40	48	-6	3,938	0,0009	<0.05
	BN>AN	22	40	14	4,192	0,0007	<0.05

Figura 37: Tabla paradigma displacentero.

*C= control; AN= Anorexia Nerviosa; BN= Bulimia Nerviosa; TCAC= TCA comórbido. COF= Córtex Orbitofrontal*

A continuación se muestran las imágenes más relevantes correspondientes a la diferencia de mapas de activación cerebral entre los grupos en los que se encontraron diferencias.

zstat30 - C30 (AN - TP)

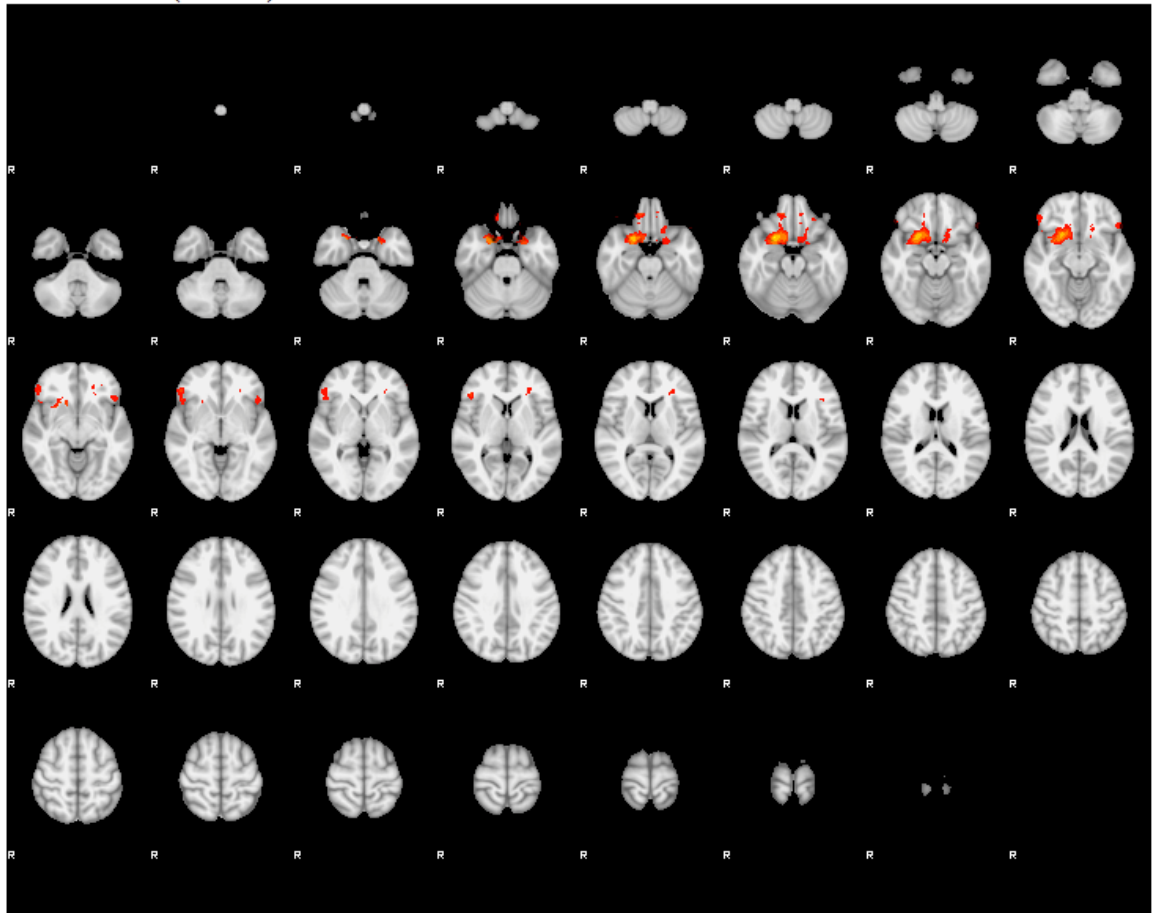


Figura 38: Imágenes displacenteras. Corte transversal. Comparación AN-TCAc en el COF (córtez orbitofrontal)



TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS

	AN	BN	TCAc
A. TRAUMÁTICOS	> puntuación en ATi frente a C y BN < puntuación en ATi frente a TCAc.	> puntuación en ATg frente a AN y C < puntuación en ATg frente a TCAc	> puntuaciones en ATi y ATg frente al resto
PERSONALIDAD	> evitación frente a C > autosuficiencia y cooperación frente a TCAc < autosuficiencia y cooperación frente a C > autocontrol frente a BN	> evitación frente a C < autosuficiencia y cooperación que C < autocontrol frente a resto de grupos	> buscadoras novedad frente al resto. < autosuficientes y cooperadoras frente a AN y C > autocontrol frente a BN
RMN estructural	> Vol del Caudado drch frente a C > Vol en Putámen izq frente a C, BN y TCAc > Vol putamen drch frente a TCAc > Vol en Putamen bilateral frente a BN y TCAc	< Vol en Putamen izq frente a C y AN < Vol en Putamen bilateral frente a AN	< Vol en Putamen drch frente a AN y C < Vol en Putamen izq frente a TCAc < Vol en Putamen bilateral frente a AN
RMNf	> activaciones en CPFDL > activaciones en Putamen izq > activaciones en Polo frontal > activaciones en COF	< activaciones en CPFDL < activaciones en Polo Frontal	< activaciones en CPFDL < activaciones en Putamen izq < activaciones en Polo Frontal < activaciones en COF

Cuadro 18: Tabla resumen resultados

*Vol = Volumen; CPFDL = Córtex Prefrontal Dorsolateral; COF = Córtex Orbitofrontal; Drch = derecho; Izq = izq; ATi = Antecedentes Traumáticos infantiles; ATg = Antecedentes Traumáticos generales; AN = Anorexia; BN = Bulimia; TCAc = TCA comórbido.*



## 11. DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio ha sido la identificación, a través de técnicas de resonancia magnética, de posibles diferencias neuroanatómicas en los núcleos caudado y putamen (neo-estriado) y diferencias de actividad cerebral en los circuitos fronto-estriatales/fronto-límbicos, sobre la hipótesis de una disregulación emocional de base, en pacientes con TCA.

De manera secundaria se han analizado los rasgos de personalidad y los antecedentes traumáticos de la muestra, con el fin de caracterizar a los grupos de pacientes y buscar una correlación con los datos neuroanatómicos y neurofuncionales.

El interés en el estudio de los procesos emocionales de estas pacientes y su correlato neurobiológico, proviene de la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la etiopatogenia de estos trastornos, de encontrar alternativas terapéuticas o complementarias a las disponibles en la actualidad y la necesidad de reducir el porcentaje de pacientes que evolucionan a la cronicidad.

Conocer si existen diferencias a nivel de los circuitos cerebrales implicados en el procesamiento y regulación de las emociones, puede contribuir al mejor conocimiento de estos trastornos, a su mejor clasificación y al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

### 11.1. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS EN LOS TCA

La presencia de antecedentes traumáticos en los trastornos mentales frente a población general es un dato conocido, habiéndose observado que la patología impulsiva es la que cuenta con un mayor número de estos antecedentes. De hecho se ha atribuido un importante papel etiológico a la existencia de antecedentes traumáticos en la infancia (ATi) en el trastorno límite de la personalidad (TLP), frente a sujetos sanos (Zanarini et al., 1997), llegando a cifras del 78% en algunas poblaciones americanas (Bierer et al., 2003).

En nuestra muestra, los ATi y los antecedentes traumáticos generales totales (ATt), aparecieron con una mayor frecuencia en el grupo de trastornos de la conducta alimentaria (AN y BN), así como en el grupo de TCA comórbido (TCAc) con respecto

al grupo control (ver cuadro 10 y figura 16), en consistencia con los datos disponibles en la literatura previa (Steiger y Zanko, 1990; Deep et al., 1999).

En el estudio por subgrupos, el grupo AN puntuó más frente a controles y a bulímicas en ATi, mientras que el grupo TCAC puntuó más frente a controles, AN y BN. Tan sólo las bulímicas no presentaron un mayor número de ATi (aunque sí más ATt como se verá más abajo), frente a controles o al resto de grupos, a pesar de que la bulimia se ha asociado frecuentemente al diagnóstico de TLP, a una mayor gravedad de los síntomas y a más AT frente a los otros subtipos de TCA (Wonderlich et al., 1997; Favaro et al., 1998). Podría ocurrir que el grupo BN se diferenciase del AN por el tipo de AT (mayor ATi en la AN y mayor AT generales en las BN). Sin embargo, para poder concluir en este sentido hubiese sido necesario disponer de los datos correspondientes a la edad en la que las pacientes sufrieron estos AT generales. Además hay que tener en cuenta la pequeña *N* muestral de la que disponemos y que esta *N* no se ha matenido homogénea para todas las variables utilizadas.

Una explicación alternativa a la diferencia de nuestros datos con los de otros estudios, es que en este trabajo no se había subdivido la muestra por subtipos de AN (ANr frente a ANcp), mientras que el grupo de TCAC (fundamentalmente pacientes BN con comorbilidad), se analizó de manera independiente. De acuerdo con la literatura previa, nuestras TCAC podrían corresponderse con el grupo de BN multiimpulsiva (Vaz et al., 2001), que ha sido utilizado en otros estudios dentro del mismo grupo de BN. Esto implica que en nuestra muestra, las BN al quedar desprovistas de la comorbilidad con TLP, se caracterizarían por ser pacientes menos graves y carentes de los rasgos más disfuncionales de la personalidad, frente a las BN de otros trabajos. De la misma manera, nuestras AN parecerían más graves con respecto a las de otros estudios (ej. aquellos donde aparecen subdivididas en ANr y ANcp), lo que podría explicar el mayor número de ATi que hemos encontrado.

En los ATt generales, se dio una mayor puntuación en las BN frente a las AN y frente a los controles. Igualmente el grupo TCAC puntuó más frente a AN, BN y controles. Es decir, los grupos más impulsivos presentaron en general mayores puntuaciones en ATt, coincidiendo con lo que muestran la mayor parte de los estudios en este campo (Backholm et al., 2013; Gleaves y Eberenz, 1994; Waller et al., 1994). Ante estos resultados cabría preguntarse en qué momento evolutivo han tenido lugar los eventos traumáticos (o potencialmente traumáticos) y su influencia sobre un subtipo u otro de pacientes.

### ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS E IMPULSIVIDAD

Por otra parte, el mayor número de ATt se correlacionó con una mayor impulsividad de la escala de Karolinska, dato frecuentemente encontrado por otros autores (Gleaves y Eberenz, 1994; Everill y Waller, 1995; Corstorphine et al., 2007). Además, algunos trabajos han relacionado esta impulsividad, con la presencia de rasgos de TLP (Basurte et al., 2004). Esto puede interpretarse como que los AT constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de conductas más impulsivas. Aunque en nuestro estudio no podemos asumir una relación de causalidad con los datos disponibles, parece que lo mostrado por la literatura también apunta en esta dirección, donde las pacientes con mayor número de ATt, presentan mayor impulsividad y mayor tendencia a conductas límite como las autolesiones (Thomas et al., 2002; Steiger et al., 2001, 2004; Wonderlich et al., 2001).

### ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y PERSONALIDAD

En la correlación de los AT con variables de personalidad (TCI), un mayor número de ATt y ATi, se asociaron a un carácter *menos autosuficiente*. En estudios previos ambos AT se han relacionado con mayor búsqueda de novedades (Díaz-Marsá et al., 1998), no encontrándose aquí esta correlación. No obstante, si tenemos en cuenta que la impulsividad (Karolinska) también correlacionó con mayor búsqueda de novedades y con mayores ATt, es posible que se de una relación indirecta entre los AT y la búsqueda de novedades. Es decir, globalmente parece que los A.T de un tipo o de otro, podrían determinar formas “menos funcionales” de la personalidad, menos autosuficientes (menos eficacia, mayor inseguridad) y más *tendientes a la búsqueda de novedades* (relacionada con mayor inestabilidad), que a su vez explicarían parte de las dificultades emocionales de estas pacientes. Similares resultados se encuentran en la literatura previa (Tozzi et al., 2005).

Por último y en esta misma dirección, nuestras pacientes con AN y BN puntuaron más en temperamento evitativo (mayor inhibición y evitación del peligro), frente a los controles como así han verificado otros autores (Klump et al., 2004; Fassino, 2002; Cassin y Von Ranson, 2005; Díaz-Marsa, 2000), sin embargo no hemos encontrado correlación entre esta variable y los AT. Este rasgo de la personalidad en combinación con algunos de los anteriores (ej. baja *autosuficiencia*), podría estar en la base de las dificultades en la regulación de las emociones de los TCA.

Las teorías clásicas sugieren que los individuos con trastorno de personalidad evitativo, han experimentado rechazo o aislamiento durante la niñez y tienden a ser

temperalmente hipersensibles y a tener expectativas pesimistas. Algunos clínicos han comprobado la validez de esta idea en grupos de población en los que se separaba el estado de ánimo (Meyer y Carver, 2000). Es posible que ese rechazo o aislamiento durante la niñez, interpretado como una forma de evento traumático o potencialmente traumático, pudiera determinar en nuestra muestra un temperamento más evitativo, pero esto no ha podido ser verificado.

Si se tiene en cuenta la influencia vital en el desarrollo afectivo (especialmente en infancia y adolescencia) que tienen los AT, estos podrían actuar como “gatillo” de una cascada de eventos en el cerebro que se asociarían con formas alteradas de pensar, sentir y comportarse. Como ya se ha mencionado, las experiencias traumáticas desbordarían los recursos internos (neurobiológicos) y externos (psicosociales) de la persona, de tal manera que se produciría un fracaso en la integración de estas experiencias. Es posible que estos eventos dejen su “huella” en el cerebro (cambios estructurales o funcionales) en regiones implicadas en el procesamiento emocional y que a su vez esta alteración neurobiológica esté en la base de una mayor o menor impulsividad (como se discutirá más adelante) y una mayor o menor regulación emocional. Trabajos previos resaltan el papel de estas experiencias traumáticas en la evolución y “cruce” de unos trastornos a otros (evolución de AN a BN y de BN a AN a lo largo de la enfermedad) (Bulik et al., 1997; Tozzi et al., 2005) por lo que es posible que estos estén relacionados con la etiología de ambos trastornos (AN y BN).

## 11.2. PERSONALIDAD EN LOS TCA

La relevancia de la personalidad en los TCA radica en cómo estos podrían actuar como factores de riesgo, como causa o consecuencia de los TCA y como factores pronóstico en el curso y evolución de estos trastornos (ej. haciéndolo más o menos disfuncional). Al igual que en otras patologías psiquiátricas (Rosenvinge y Mouland, 1990), la comorbilidad con TP implica un peor pronóstico (Fahy y Eisler, 1993). Muchos TP asociados a patologías del eje I desaparecen tras el tratamiento adecuado de dicha patología, como ocurre en el caso de los trastornos afectivos o de los trastornos por uso de alcohol (Zimmerman et al. 1991; Stuart et al., 1992), por lo que el mejor conocimiento de estos repercutirá en un mejor abordaje terapéutico.

Globalmente las pacientes de nuestro estudio como grupo (TCA) presentaron mayores puntuaciones en *evitación del riesgo* de Cloninger y menos en *autosuficiencia y cooperación*.

En el análisis por subgrupos se observó lo siguiente:

En las dimensiones temperamentales (aquellas que hacen referencia al núcleo emocional de la personalidad, al componente más biológico: *búsqueda de novedades, dependencia del refuerzo, evitación del riesgo y persistencia* del TCI), las AN y BN presentaron mayor puntuación (estadísticamente significativa) frente a los controles en *evitación del riesgo* (ver cuadro 11), como ya era conocido en la literatura previa (Cassin y von Ranson, 2005). De hecho, aunque la mayor parte de los estudios apuntan a una diferenciación de variables temperamentales entre AN y BN, encuentran a la *evitación del riesgo* como rasgo en común a AN y BN (Cassin y von Ranson, 2005).

Sin embargo en nuestro trabajo no encontramos diferencias entre las AN y las BN (ver cuadro 12), lo que contrasta con los datos de otras investigaciones (Casper y cols, 1990; Díaz-Marsa, 2000; Fassino et al., 2002) en las que se da una diferenciación entre estos dos grupos (por ejemplo en variables como *búsqueda de novedades*) (Strober et al., 1997; Wagner et al., 2006; Lilenfeld et al., 2006). Esto podría explicarse por el efecto de neutralización de haber incorporado tanto a las ANr como las ANcp en el mismo grupo (AN) y haber desprovisto a las BN de las pacientes con TLP comórbido o simplemente los resultados podrían no haber alcanzado la significación necesaria, debido al pequeño tamaño muestral.

Fue con el grupo TCAC con el que se encontraron las mayores diferencias, presentando estas puntuaciones superiores en *búsqueda de novedades* frente a los controles y a las AN. El grupo TCAC y el BN de nuestra muestra parecían similares en los resultados, diferenciándose únicamente en la dimensión *búsqueda de novedades*, donde los TCAC presentaron mayor puntuación que las BN. Estos resultados se aproximan a la idea que se ha extendido durante muchos años de que las pacientes con BN, son más sociables, inestables emocionalmente y más volubles, mientras que las anoréxicas son más rígidas, introvertidas e inhibidas, lo que se corresponde con una *menor búsqueda de novedades y alta dependencia del refuerzo* de las AN (Strober, 1980; Fassino et al., 2002) *y una mayor búsqueda de novedades y mayor dependencia del refuerzo en las BN* (Brewerton et al., 1993; Fassino et al., 2002; Cassin y von Ranson, 2005). Aunque esto no se ha podido comprobar en nuestro trabajo, es cierto que sí se observa una tendencia de los grupos más impulsivos (BN y TCAC), a presentar mayores puntuaciones en variables como *búsqueda de novedades* frente a las AN.

Siguiendo el esquema de Cloninger (1986), la *búsqueda de novedades* crea inestabilidad, mientras que la falta de la misma se asocia a mayor rigidez, por lo que nuestra muestra se parece en esto a los modelos planteados. Las pacientes con anorexia de esta investigación presentaron una *baja búsqueda de novedad y una alta evitación del peligro*, pero no puntuaron de manera diferente en *persistencia*, como se ha mostrado en otros estudios que han expuesto el perfil de “temperamento obsesivo” de pacientes con AN con puntuaciones altas en estas tres variables (Fassino et al., 2002)<sup>53</sup>.

En conjunto encontramos que los TCA como grupo presentan unas características temperamentales marcadas por una *mayor evitación del peligro*. En el estudio por subgrupos, únicamente el grupo TCAC presenta una *mayor búsqueda de novedades* frente al resto.

Aunque entre AN y BN los resultados no han sido significativos (frente a lo que demuestra la literatura previa), no podemos concluir en este sentido, dada la escasa muestra de la que disponemos y la heterogeneidad de algunos de nuestros grupos. Es posible que con una *N* mayor, sí se encontraran diferencias en variables como *búsqueda de novedades* entre AN y BN.

---

<sup>53</sup>De hecho la impulsividad es inversamente proporcional al grado de persistencia y perfeccionismo, lo que suele caracterizar al grupo más restrictivo de las AN (menores puntuaciones en impulsividad que las BN).

De las tres variables caracteriales<sup>54</sup> del modelo de Cloninger -*autosuficiencia, cooperatividad y trascendencia*-, todas las pacientes puntuaban significativamente menos que los controles en las dimensiones de *autosuficiencia y cooperación* (ver cuadro 11), existiendo además dentro del grupo de los TCA, una puntuación significativamente menor en las BN y en el grupo de diagnóstico con patología comórbida (TCAc) (ver cuadro 12), siguiendo un gradiente que iría aumentando desde el grupo de TCAc hasta el de AN. Este dato es similar al encontrado por otros grupos (Cassin y von Ranson, 2005; Diaz-Marsa et al., 2000; Fassino et al., 2002; Vervaet et al., 2004). Similares resultados obtienen otros autores que además han analizado la diferencia entre AN enfermas y recuperadas, no encontrando diferencias entre estos subtipos (Klump et al., 2004); mientras que otros sí que encuentran que las AN recuperadas frente a las no recuperadas presentan una alta autosuficiencia y cooperatividad (Bulik et al., 2000), lo que podría indicar que estas variables se modifican según la gravedad de la enfermedad y corresponderían más a “estado” que a “rasgo” de la anorexia.

La *autosuficiencia* en el modelo de Cloninger indica las capacidades del individuo para conocer y orientar sus recursos personales hacia una mejora de su situación personal. Dichas capacidades hacen referencia a la autoestima, la auto-responsabilidad, la capacidad de tomar decisiones y la orientación a las propias metas. En cuanto a la *cooperación*, mide las diferencias individuales en la capacidad de aceptar e identificarse con otras personas y por tanto nos habla de manera indirecta de su capacidad de socialización. Teniendo en cuenta las puntuaciones de nuestras pacientes, esto parece consistente con lo observado en la práctica clínica.

La relevancia de la personalidad en los TCA radica en cómo estos podrían actuar como factores de riesgo, como causa o consecuencia de los TCA y como factores pronóstico en el curso y evolución de estos trastornos. Es posible que no podamos distinguir si el papel de la personalidad sobre la anorexia y la bulimia es uno u otro, pues posiblemente se den todos a la vez en cierta medida. La relevancia clara de la evaluación de la personalidad en las pacientes con TCA, radicaría entonces en cómo estos determinan o influyen en el comportamiento de las pacientes -haciéndolo más o menos disfuncional, hecho que parece más fácil de objetivar.

Por otro lado, al igual que en otras patologías psiquiátricas (Rosenvinge y Moulard,

---

<sup>54</sup>Dimensiones caracteriales de la personalidad de Cloninger: se consideran ligadas al aprendizaje y a la acción ambiental y están relacionadas con los aspectos conceptuales y cognitivos del sujeto, frente a la naturaleza más emotiva e instintiva de las dimensiones temperamentales.

1990), la comorbilidad con TP implica un peor pronóstico (Fahy y Eisler, 1993). Muchos TP asociados a patologías del eje I desaparecen tras el tratamiento adecuado de dicha patología, como ocurre en el caso de los trastornos afectivos o de los trastornos por uso de alcohol (Zimmerman et al. 1991; Stuart et al., 1992), por lo que el mejor conocimiento de estos repercutirá en un mejor abordaje terapéutico.

Finalmente, la mayoría de los estudios disponibles comparten la limitación de haber sido realizados con posterioridad al inicio de la enfermedad, no existiendo prácticamente estudios prospectivos que permitan evaluar la influencia de rasgos y trastornos de la personalidad en la aparición del TCA. Es esta principalmente una de las limitaciones de nuestro estudio, en el que no es posible concluir acerca del papel etiológico de la personalidad.

Concluyendo con la personalidad, las pacientes (AN y BN) de nuestro estudio mostraron un temperamento *evitativo* (no destacable en el grupo TCAC) y un carácter menos *autosuficiente y cooperativo* frente a los controles. Además, la mayor puntuación en *búsqueda de novedades, menor en autosuficiencia y cooperación* del grupo TCAC frente a los controles, podría interpretarse en términos de menor disponibilidad de recursos globales de personalidad (afrentamiento, confianza personal definidos por el rasgo caracterial y de autodirección del modelo de Cloninger) y esto es consistente con la clínica y los hallazgos de estudios previos (Bulik et al., 1995; Diaz-Marsa et al., 2000). Parece que los resultados del grupo BN, aunque sin significación estadística, también apuntan en esa dirección. Aunque nuestra muestra no es suficientemente grande para su extrapolación a la población general, sí que se confirman algunas de las características de la personalidad más frecuentemente replicadas en la literatura, las cuales podrían jugar un papel clave en los procesos emocionales de los TCA.

Nuestro trabajo, como la mayoría de los estudios disponibles, comparte la limitación de haber sido realizado con posterioridad al inicio de la enfermedad, no existiendo prácticamente estudios prospectivos que permitan evaluar la influencia de rasgos y trastornos de la personalidad en la aparición del TCA. Es esta principalmente una de las limitaciones, que no permite concluir acerca del papel etiológico de la personalidad.

### 11.3. IMPULSIVIDAD EN LOS TCA

La impulsividad como síntoma medida a través de la escala de Karolinska, aparece en nuestra muestra con mayores puntuaciones en los grupos BN y TCAc y con menores puntuaciones en el grupo de AN, pero sin significación estadística (ver figura 22). La mayor impulsividad en las pacientes con BN frente a la AN ha sido encontrada de manera repetida en trabajos previos (Wiederman y Pryor, 1996; Fahy y Eisler, 1993; Waxman, 2009). Es posible que nosotros no hayamos encontrado esta diferencia debido al tamaño muestral y a las características de nuestros grupos ya mencionadas anteriormente.

La impulsividad y el carácter poli-impulsivo de las pacientes con bulimia que se ha propuesto como el hecho fundamental que las diferencia de las pacientes anoréxicas, y que deriva en la desigual presentación clínica (Lacey y Evans, 1986; Fichter et al., 1994), no es reconocida por otros que consideran estos síntomas como secundarios al mismo trastorno alimentario y no específicos de ningún subgrupo (Fahy y Eisler 1993). En un lugar intermedio entre estas posturas están los que opinan que el fenómeno impulsivo se manifiesta a lo largo de un espectro en cuyos extremos se encuentran los fenómenos impulsivos y los fenómenos compulsivos. De acuerdo a esta hipótesis, las manifestaciones relacionadas con el control de los impulsos oscilan entre los polos de la impulsividad y la compulsividad, en distintos momentos de la evolución de la enfermedad alimentaria, y las oscilaciones dependen de fenómenos psicobiológicos y ambientales particulares. Dentro de este modelo dimensional de continuum, también tendrían cabida los diferentes rasgos de la personalidad.

En la escala de autocontrol de Columbia las pacientes bulímicas claramente presentaron un autocontrol más bajo con respecto a los controles, anoréxicas y grupo TCA con comorbilidad (TCAc). Esto indicaría que las pacientes con BN dispondrían de menos mecanismos de autocontrol que las AN y los controles, déficit que repercutirá en el manejo del afecto negativo y por ende, en conductas disreguladas en la alimentación (Díaz-Marsa et al., 2000).

En la correlación, la sensación interna de descontrol correlaciona con una menor *cooperación* y con una mayor *búsqueda de novedades* del TCI (ver figura 26). Investigaciones previas con individuos sanos encuentran una asociación entre mayor impulsividad y mayor búsqueda de novedades (Buchsbaum et al., 1977; Dawe y Loxton, 2004) y estudios en TCA demuestran también esta asociación de mayor impulsividad, búsqueda de novedades y menor cooperación (Díaz Marsá et al., 2000;

Cassin y von Ranson, 2005), resultados que no han podido ser reproducidos en este estudio.

El menor autocontrol y la tendencia a puntuar más en impulsividad, junto con la *baja autosuficiencia y cooperación*, parecen ir de la mano en los grupos más impulsivos (BN y TCAC), mientras que las puntuaciones más altas en autosuficiencia y cooperación del grupo AN frente a las TCAC (aunque menor frente a los controles), junto con una tendencia a presentar menos impulsividad, irían en la dirección de una mayor capacidad para orientar de forma autónoma sus respuestas, aunque esta también podría ser maladaptativa.

Por último, como ya se ha comentado, los ATt se correlacionaron con la impulsividad (karolinska), de manera que cuanto mayor fue el número de ATt, mayor fue la impulsividad. Esto era esperable teniendo en cuenta que los dos grupos que más puntuaron en impulsividad (BN y TCAC), también puntuaron más en ATt. Este hallazgo es similar al encontrado por otros grupos (Gleaves y Eberenz, 1994; Eversill y Waller, 1995; Corstorphine et al., 2004) y podría explicar cambios cerebrales funcionales y estructurales.

<p>En resumen, aunque no se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos de pacientes, parece apreciarse una tendencia a la mayor impulsividad y menor autocontrol en los grupos más impulsivos (BN y TCAC) frente a las AN y los controles, de manera consistente con la literatura previa.</p>
---

## 11.4. VOLÚMENES DEL CAUDADO Y PUTAMEN

El caudado y el putamen (estriado), son estructuras altamente interconectadas con el resto del cerebro, a modo de “*hub*” o nodo de interconexión cerebral (Looi et al., 2011, 2014), especialmente con el CPF, lo que les convierte en un objetivo clave en investigación por la relevancia de los datos que pueden aportar. Su papel en la respuesta motivacional, modulación de las emociones y en la conducta motora, es fundamental<sup>55</sup>.

El caudado y el putamen aparecen altamente implicados en trastornos donde predominan las conductas obsesivas (TOC, Neuroacantocitosis, Gilles de la Tourette) e impulsivas (DFT, TLP, TDHA, etc). Se ha visto que los volúmenes del caudado, son mayores en pacientes con TOC y menores en el TDHA, especialmente en el caudado derecho. Teniendo en cuenta la similitud entre las conductas de nuestras pacientes, con otros trastornos en los que estos núcleos han mostrado cambios estructurales, es posible que su análisis aporte una valiosa información.

Nuestra hipótesis inicial con respecto al estriado fue confirmada en tanto que los pacientes mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles. De hecho, las pacientes con TCA como grupo presentaron mayores volúmenes del caudado frente a los controles y las pacientes AN mayores volúmenes del caudado y putamen frente a los grupos más impulsivos (BN y TCAc) que mostraron menores volúmenes del putamen (ver cuadros 13, 14 y 15).

- Los mayores volúmenes del caudado y el putamen en las pacientes con un perfil más obsesivo (AN), puede interpretarse de varias como resultado de una hiperactivación de circuitos cortico-estriatales, que lleve a una “hipertrofia” de estos núcleos<sup>56</sup> -hiperactivación que podría tener que ver con una tendencia al pensamiento rumiativo, a la rigidez y a la mayor tendencia al ejercicio a pesar

---

<sup>55</sup>Por tratarse de estructuras pertenecientes al paleocerebro con una elevada densidad de conexiones, posibilitarían el encontrar en su superficie la “huella” de la actividad de circuitos que conectan estos núcleos con otras regiones cerebrales, como el CPF. Así permiten la medida indirecta de la actividad de los circuitos *fronto-estriatales* y los procesos cognitivos y comportamentales relacionados con ellos. Por otro lado, poseen la ventaja de no estar sometidos al desarrollo evolutivo como ocurre con el CPF, que va estableciendo su forma y sus conexiones conforme madura el individuo (especialmente durante la adolescencia), lo que dificulta la interpretación de los cambios estructurales en estas regiones (Baker et al., 2013).

<sup>56</sup>Esto nos hace plantear si la hiperactivación de un circuito cerebral lleva a una hipertrofia o a una atrofia compensatoria de las regiones conectadas, pero este tipo de relaciones no es todavía posible establecerlas

de los déficits de energía en las AN, semejante a los modelos homeostáticos que conducen a la búsqueda de comida (Alcaro y Panksepp, 2011)-. Esto sería compatible con los datos de trabajos que encuentran hiperactivaciones del caudado en AN en respuesta a estímulos monetarios de refuerzo (Wagner et al., 2007), como una forma de responder de manera estratégica (en oposición a una respuesta más hedónica); hiperactivación del caudado frente a siluetas con sobrepeso en AN frente a controles (Fladung et al., 2013) e hiperactivación del caudado en AN frente al grupo BN (Krieg et al., 1991)<sup>57</sup>. Sin embargo, frente a los estudios funcionales, muchos de los datos estructurales encuentran una disminución en los volúmenes de sustancia gris y en concreto en el estriado (sobre todo en los grupos AN), incluso en pacientes recuperadas de la enfermedad (Frank et al., 2013). Esta inconsistencia podría tener que ver la heterogeneidad de los grupo de pacientes, la metodología utilizada, los años de evolución y el momento de la enfermedad en que se realizó el estudio.

- El menor tamaño de estos núcleos en los grupos más impulsivos (BN y TCAC) frente a las AN, y el menor volumen del putamen frente a los controles, podría interpretarse como resultado de una menor actividad de los circuitos fronto-estriatales o un déficit de inhibición “top-down” (ver figura 6), que llevaría a la relativa atrofia de estos núcleos, como si se tratase de una “atrofia por desuso”. Estas diferencias neuroanatómicas podrían explicar de la psicopatología observada -mayor descontrol de la conducta-. Si tenemos en cuenta que el estriado participa del componente más motor de las emociones, cambios en este hablarían no sólo de lo impulsivo, sino también del componente emocional (ej. mayor paso al acto ante una emoción negativa de pacientes con BN). Es curioso sin embargo que la mayor parte de los estudios en los que aparecen datos con respecto a volúmenes estructurales en pacientes con BN hablan de mayores volúmenes del estriado ventral debido a los mecanismos de refuerzo que parecen hiperactivarse en pacientes que presentan atracones (Shäfer et al., 2010). Sin embargo, en pacientes con depresión o TEPT los volúmenes del estriado han sido menores (Baumann et al., 1999; Filipovic et al., 2010; Hussain et al., 1991). Si tenemos en cuenta las similitudes fenomenológicas y neurobiológicas (hiperreactividad del eje HHA común también al TLP) entre la BN y el TEPT (Carrasco et al., 2003), podríamos pensar que estos cam-

---

<sup>57</sup>Además en estudios de metabolismo cerebral se ha visto hipermetabolismo del caudado en pacientes con TOC (Baxter, 1992) y un hipermetabolismo relativo del caudado en pacientes con AN.

bios vienen mediados por los AT. Además, tanto la literatura previa como los resultados del presente estudio, apoyan una hipoactivación de regiones prefrontales en pacientes BN y TLP (Diaz-Marsa, 2011; Carrasco, 2012; Adan y Kaye, 2011). Dada la importante interconexión entre el CPF y el estriado, es posible que este déficit de función responda cambios estructurales en otras regiones cerebrales del neurocircuito.

Como valor añadido a los datos de nuestro trabajo, todas las pacientes se encontraban estables, en seguimiento a nivel ambulatorio, ninguna presentaba desnutrición severa ni repercusiones médicas derivadas de esta. El hecho de que fueran pacientes estables y que en el caso de las AN, se haya encontrado un aumento de volumen de estos núcleos, hace pensar que podríamos estar ante factores “rasgo” y por ende, que permanecieran a lo largo del tiempo. Pero para poder hacer este tipo de afirmaciones, serían necesarios estudios longitudinales en los que se examinen grupos de pacientes totalmente recuperados. Además, en el debate de estos cambios estructurales, nos dirigimos al dilema clásico de si son causa o consecuencia de la enfermedad, lo cual requerirá de más estudios antes de que se pueda dilucidar.

Estamos hablando sin embargo, de cambios que son muy complejos de interpretar y que podrían indicar una alteración potencial de cualquiera de los tres principales circuitos fronto-estriatales que participan en el comportamiento y la cognición (incluyendo el CPFDL, CCA y COF) dado el solapamiento entre los mismos. Por ello, es necesario tener en cuenta factores como la distinta psicopatología, así como la participación de neurotransmisores como la DA que modulan la influencia de la actividad límbica sobre la estriatal (Montague et al., 2004; Schultz, 2004).

Por último, mencionar que los volúmenes de caudado y putamen podrían verse influidos por la toma de tratamiento antipsicótico (AP), como se ha demostrado en estudios con pacientes psicóticos en los que se veía un aumento de los volúmenes del caudado y del putamen en pacientes medicados (Chakos et al., 1999; Hokama et al., 1995), aumento que no se daba con APs atípicos (Gur et al., 1998). Aunque ninguna de nuestras pacientes estaba tomando APs en el momento del estudio, no podemos descartar que algunas de ellas hubiesen tenido tratamiento previo con los mismos en algún momento de la enfermedad. En cualquier caso, los cambios estructurales del estriado parecen estar en relación con la dosis de APs y duración del tratamiento. Generalmente, en los pacientes psicóticos se usan altas dosis durante largos periodos de tiempo y es posible que este no haya sido el caso de nuestras pacientes.

## CORRELACIÓN CON LOS ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS

En la correlación de los antecedentes traumáticos (AT) con los volúmenes del estriado, se encontró una asociación entre los antecedentes traumáticos infantiles y los volúmenes del putamen derecho, izquierdo y bilateral. Esta relación se dio también con los AT generales en putamen derecho y bilateral. No se encontraron correlaciones con el caudado.

Estudios previos ya mostraban como los AT se habían relacionado con disminución del volumen del estriado, amígdala y CPF <sup>58</sup> (Driessen et al., 2000; Tomoda et al., 2009; Cohen et al., 2006). Si tenemos en cuenta que los AT generales fueron mayores en los grupos más impulsivos, entonces nuestros resultados son consistentes con los de otros autores, ya que estos AT se asocian a menores volúmenes del putamen y por ende a una mayor impulsividad como corresponde a los grupos de BN y TCAC. Sin embargo esto no se cumple para los ATi los cuales se dieron más frecuentemente en el grupo de AN. Esto podría explicarse bien porque el tipo de AT y la edad en la que suceden determinan los cambios en el volumen, o bien porque por las características mixtas de nuestro grupo de AN (ANr+ANcp) y no tan mixtas del grupo BN (desprovisto de los rasgos TLP), de lugar a resultados sesgados en cuanto a las diferencias de AT entre unos grupos y otros.

Sin embargo esto es sólo otra hipótesis que tampoco podemos confirmar con el presente estudio, dado que la relación entre dos variables no determina causalidad.

## RELACIÓN CON MODELO DE ENDOFENOTIPOS

El hecho de que estos cambios estructurales puedan indicar una vulnerabilidad previa de estas pacientes y que a su vez, esto pueda tener que ver con los AT, nos

---

<sup>58</sup>En nuestro estudio no disponemos de datos de volumen del CPF. Sin embargo el estriado está altamente conectado con estas regiones y cambios en estos provocan cambios en aquellos y viceversa (Shedlack, 1994), por lo que la medida del estriado, serviría como estimación indirecta de lo que sucede en otras regiones cerebrales como el CPF. Una alteración morfológica en cualquiera de los puntos de los circuitos fronto-estriales, determinará cambios en otros puntos del circuito y modos de procesamiento (ej. emocional) y de actuación diversos -conducta más o menos impulsiva-. De hecho existen estudios que indican que la reducción en el volumen del sistema límbico, se asocia con una mayor disregulación emocional (Cohen et al., 2006; Baker et al., 2013). Teniendo esto presente, es posible que los antecedentes de trauma, se encuentren en la base de estos cambios estructurales y que a su vez determinen diferencias a nivel cognitivo y comportamental.

lleva a hablar del modelo de los endofenotipos. Este se está empleando hoy en día en el estudio de distintos trastornos neuropsiquiátricos y hace referencia a como una serie de rasgos clínicos y fenotípicos, podrían tener una base estructural y genética más específica. Un ejemplo de endofenotipo es la función frontal-ejecutiva neuropsicológica, localizada en el substrato neuronal del córtex prefrontal dorsolateral del circuito frontoestriatal. Consecuentemente, es posible explorar la base estructural de un endofenotipo mediante el estudio de los componentes de los circuitos neurales que se encargan de dichas funciones. De esta manera, los circuitos frontoestriatales podrían ser útiles como base estructural para endofenotipos relacionados con la función cognitiva.

Estos circuitos median la cognición, emoción y comportamiento en humanos. Los núcleos caudado y putamen, que componen el neostriado, tienen unos roles cruciales en los circuitos frontoestriatales y podrían servir como un componente potencial cuantificable de las bases estructurales de los endofenotipos (Looi et al., 2011). Se hipotetizó que los cambios funcionales, podrían reflejarse en los cambios estructurales debido a la neuroplasticidad. Una mayor o menor activación o una desconexión funcional, tendría una repercusión sobre la estructura de estos núcleos. Equipos como el de Looi y colaboradores han desarrollado esta medida del volumen del neostriado como una base neuroanatómica cuantificada del endofenotipo de la disfunción frontoestriatal en diferentes trastornos neuropsiquiátricos (Looi et al., 2011). Si interpretamos algunas de las conductas de las pacientes con TCA, como una alteración en estos circuitos <sup>59</sup>, el volumen del neostriado podría ser considerado como la base

---

<sup>59</sup>Los circuitos fronto-estriatales han demostrado un papel relevante en la autoregulación tanto en sanos como en enfermos (Marsh et al., 2009) y existe una extensa evidencia científica sobre el papel en la patofisiología de síntomas como dificultad para controlar pensamientos egodistónicos, impulsos o comportamientos comunes a diferentes trastornos psiquiátricos que se inician en la infancia o adolescencia (ej. TOC, Síndrome de Tourette) (Marsh et al., 2009 2007; Marsh Rosenberg y Keshavan, 1998). La anorexia y la bulimia parecen compartir con el Síndrome de Tourette y el TOC estas características fenomenológicas de una alteración del control del comportamiento y del apremio para realizarlos. En la anorexia se observa una tendencia excesiva a restringir comida y en la bulimia vemos frecuentemente los atracones de manera concomitante con la pérdida de control. Los episodios de atracón recurrentes, el acompañamiento de otros comportamientos impulsivos y la incapacidad para inhibir la preocupación constante por el peso y la silueta corporal, sugieren la presencia de una disfunción de la autorregulación en la bulimia. Frente a esto, la excesiva restricción de comida alude a la presencia de mecanismos de autocontrol excesivos. Sin embargo la anorexia comparte con la bulimia la incapacidad para inhibir los pensamientos relativos al peso y la silueta corporal, lo que podría alternativamente sugerir que existe una reducción de la capacidad de autoregulación en la anorexia. Como en el TOC, los comportamientos repetitivos, ritualísticos y extremadamente controlados de las pacientes con anorexia podrían representar intentos de compensar su incapacidad de controlar los pensamientos obsesivos y la ansiedad (Marsh et al., 2009). Esto junto con las elevadas tasas de intercambio entre los diagnósticos de anorexia y bulimia, su-

estructural de los mismos.

Este modelo tendría cabida dentro de una teoría más dimensional de las enfermedades mentales, donde alteraciones de determinados neurocircuitos determinarían formas comunes de comportamiento (ej. dominio: sistemas cognitivos; constructo: control cognitivo; comportamiento: comportamientos impulsivos). Esta idea ha sido planteada y actualizada por el NIMH (National Institute of Mental Health) a partir de los *Research Domain Criteria* (RDoC, 2014), un sistema dimensional que propone medidas de funcionamiento de neurocircuitos y actividad comportamental desde lo normal a lo patológico, similar a las aproximaciones que se hacen en otras áreas de la medicina (ej. puntos de corte para valores como la hipertensión). Esto implicaría una reorganización de las actuales categorías utilizadas por el DSM-IV, DSM-5 y la CIE-10, ya que a diferencia de estas, las clasificaciones RDoC parten de los datos disponibles de la neurociencia básica comportamental (genética, neuroimagen, etcétera) frente al tradicional método de definición y categorización de la enfermedad mental a partir de la cual se buscan las causas neurobiológicas.

---

giere que ambos trastornos comparten un sustrato neural común. Además, de manera consistente con las similitudes con el TOC, las tasas de comorbilidad son elevadas frente a la población general (Kaye et al., 2004). Esto explicaría que la disregulación de los circuitos frontoestriatales fuese una característica común a la anorexia y bulimia.

## 11.5. RESPUESTA EMOCIONAL

A pesar de la evidencia científica disponible sobre el procesamiento y regulación emocional como síntoma nuclear en los TCA, son escasos los estudios con RMNf que han utilizado como paradigma imágenes emocionales generales, como las que provee el IAPS en TCA (Joos et al., 2011; Nandrino et al., 2012). Las imágenes del IAPS, comparadas con las imágenes de comida y siluetas corporales -que constituyen estímulos específicos de la enfermedad-, proporcionan una serie de estímulos generales o no específicos (placenteros y displacenteros), facilitando una aproximación diferente en el estudio experimental de las emociones (Jayaro et al. 2008), ya que esto implicaría una generalización de la alteración de respuesta emocional ante estímulos aversivos de las pacientes con TCA no limitado a los alimentos o el peso, sino a diferentes tipos de estímulo emocional. Esto nos conduciría al campo de lo dimensional ya que alteraciones en estos circuitos serían compartidas por otros trastornos.

### ANÁLISIS PRELIMINAR AL ANÁLISIS COMPARATIVO POR GRUPOS

Durante la primera fase del análisis, se comparó la diferencia de actividad cerebral entre imágenes estimuladas (placentera o displacentera) frente a imágenes neutras, con el fin de confirmar si la imagen estimulada generaba más actividad cerebral que la imagen neutra. Se observó que el grupo control, respondía con activación de todas las regiones cerebrales seleccionadas para el estudio -amígdala, GB (caudado y putamen) y córtex prefrontal (CPF<sub>DL</sub>, CPF<sub>VM</sub>, COF y polo frontal) (ver cuadro 16)-. Es decir, los controles claramente distinguían la imagen placentera y la displacentera de la neutra, en áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de las emociones. La consistencia con la literatura previa refleja de manera indirecta la validez de nuestro paradigma.

En el resto de los grupos, no se encontró una diferencia de activación para todas las áreas cerebrales seleccionadas, sólo para algunas. Así los grupos de AN y BN durante el paradigma placentero, presentaron activación en áreas del CPF, pero no presentaron diferencia de activación entre imagen estimulada y neutra en amígdala y ganglios basales (ver cuadro 16).

Asimismo, todos los grupos de pacientes (AN, BN y TCAC) durante el paradigma displacentero, presentaron activación en algunas regiones del CPF pero no presentaron esta diferencia de activación en regiones subcorticales (amígdala, caudado y putamen), salvo el grupo de AN, que sí presentó activación diferencial en la amígdala derecha (ver cuadro 17). Es decir, parece que sólo el grupo AN, de entre las pacientes, fue capaz de distinguir entre un tipo de estímulo y otro a nivel de estructuras profundas, específicamente en la amígdala.

Esto indica que la mayor parte de las pacientes, especialmente las de los grupos más impulsivos (BN y TCAC), a diferencia de los controles, no distinguían a nivel de estructuras profundas entre imagen estimulada (placentera/displacentera) e imagen neutra, aunque sí lo hacían a nivel de CPF. Esto podría explicarse de diversas maneras:

1. En términos de tiempo, podría ocurrir que esta activación de las estructuras profundas, que constituyen el primer relevo anatómico en el procesamiento de las emociones, fuera más rápida en el caso de las pacientes frente a los controles y por ende, no hubieran podido ser detectadas en la RMNf por su limitada resolución temporal.
2. Que existiese una alteración en la primera fase del reconocimiento emocional, no siendo las pacientes capaces de distinguir suficientemente, entre imágenes neutras y placenteras o displacenteras. Esto contrastaría con estudios previos en los que sí se ha encontrado una hiperactivación de estructuras profundas, como la amígdala, en pacientes con TCA (y otros trastornos que comparten síntomas con ellos como los trastornos de ansiedad), aunque la mayoría han sido realizados con estímulos aversivos de comida o siluetas corporales (Seeger et al., 2002; Joos et al., 2011).
3. Que existiese un exceso de actividad a nivel del CPF que, por fenómenos de “top-down regulation” (ver figura 6), dieran lugar a una desactivación relativa de estructuras profundas como la amígdala, traduciendo esto fenómenos de control cognitivo. Es decir, tuvieran una mayor activación de regiones de control cortical (prefrontales). Existen estudios que prueban esta relación entre estructuras CPF y estructuras subcorticales (Hariri et al., 2000; Lange et al., 2003; Nakamura et al., 1999; Nomura et al., 2004). Asimismo, autores de la neurociencia cognitiva social señalan que el simple hecho de etiquetar una

imagen emocional estimulada, con una etiqueta emocional (ej. ponerle nombre al afecto), lleva a una reducción de la actividad amigdalara (Hariri et al. 2000; Lieberman et al., 2007). Estas investigaciones también muestran un aumento de actividad en el CPFVM derecho durante el proceso de etiquetación y una relación inversa entre esta actividad prefrontal y la de la amígdala. El patrón de actividad es muy similar al observado durante los procesos de regulación, sugiriendo que la autorregulación muchas veces ocurre incluso cuando no tratamos de autorregularnos.

4. Que existiese una desconexión o desincronización, entre las estructuras corticales (CPF) y subcorticales en las pacientes. De hecho, estudios previos en TLP revelan una desconexión o desincronización entre los distintos componentes de los circuitos córtico-límbicos, que pueden estar en la base de cambios del procesamiento y regulación emocional de estas pacientes (Hazlett et al., 2005; New et al., 2007; Díaz-Marsa, 2011).

Por otra parte, aunque no todas las áreas de CPF se han activado en los grupos de pacientes en la prueba de diferenciación de imagen estimulada frente a neutra, al menos todos activaban una de ellas, ya fuese CPFDL, CPFVM, COF o polo frontal<sup>60</sup>. En el polo frontal en concreto, podemos observar que todos los grupos (a excepción del grupo de TCAC), activaban este área cuando se trataba de distinguir entre imagen estimulada y neutra. Precisamente, el hecho de que el grupo más impulsivo y disfuncional, el de TCAC, sea el que no presentara activación de esta región ante imágenes displacenteras, podría dar cuenta de la dificultad de integración de información que tienen estas pacientes frente al resto de los grupos, considerando que esta región constituyera el paso final de integración de las emociones de manera consciente.

Terminando con esta primera fase del análisis, el no haber encontrado activación en el CPFVM en ninguno de los grupos ante imágenes displacenteras resulta llamativo, ya que este área se ha relacionado con un papel central en la valoración y aporte de

---

<sup>60</sup> El *polo frontal* es la región del CPF más desconocida, a la que se han otorgado funciones de producción de estados emocionales y comportamiento (Phillips et al., 2003), de asociación para la integración de inputs con conocimiento de fondo (Krause et al., 1999), autorreflexión (Johnson, et al., 2002) y recuperación de la memoria episódica (Zysset et al., 2002). Además, en estudios de neuroimagen, se ha encontrado hiperactivación durante la presentación de palabras emocionales en comparación con palabras neutras (Maddock et al., 2003) y parece que también aquí se procesan las emociones.

relevancia al procesamiento emocional, asociado con estímulos de amenaza (Shin et al., 2005). Aunque es difícil interpretar resultados negativos como este, teniendo en cuenta la limitación de nuestro tamaño muestral, cabe plantearse si la no activación puede estar motivada por mecanismos de autoregulación en circuitos frontolímbicos (ej. disminución de la actividad en la amígdala ante disminución de la actividad tanto en el polo temporal como en el CPFVM). Ochsner y colaboradores mostraron como al pedir a los pacientes que reevaluaran su estado para sentir más o menos afecto negativo, el propio proceso de regularse para aumentar este, se asoció con actividad en CPFVM y Córtez Cingulado Posterior (Ochsner et al., 2004). Por otro lado, la regulación para disminuir el afecto negativo se asoció con el COF derecho en cercanía del CPFVL. Poder confirmar que esto está ocurriendo en nuestras pacientes y controles, requeriría de un análisis que permitiese la correlación entre unas áreas otras, análisis que no se ha podido llevar a cabo en esta tesis.

#### ESTUDIO COMPARATIVO POR GRUPOS: PARADIGMA PLACENTERO

En el estudio comparativo por grupos, se encontró que las pacientes con AN, durante el paradigma placentero, presentaban mayor activación en el *CPFDL*, polo frontal y putamen izquierdo, frente al grupo de *TCAc*. Además, se vio una tendencia a una mayor activación del *CPFDL* en AN frente a controles. En cambio los grupos *BN* y de *TCAc*, mostraron una menor activación en el *CPFDL* y putamen izquierdo frente a los controles. Por tanto, parece que existe una mayor activación de regiones de CPF en pacientes AN frente a grupos más impulsivos (*TCAc*), incluso frente a controles, en el *CPFDL*. A pesar de que las diferencias no fueron significativas para las comparaciones entre todos los grupos, se observa una tendencia a un gradiente de activación de regiones del CPF en la siguiente dirección:

$$AN > C > BN > TCAc$$

Sólo en la región del polo frontal la activación fue mayor en los controles frente a las AN.

El *CPFDL* forma parte de las redes de control cognitivo y se ha asociado con la restricción de las respuestas apetitivas (Cole y Schneider 2007; Asahi et al., 2004; Schlosser et al., 2010). De acuerdo con la literatura previa (Van Kuyck et al., 2009;

Kaye y Fudge, 2009; Zastrow et al., 2009; Kaye et al., 2011), estas diferencias encontradas en el CPFDL entre el grupo AN y TCAC, podrían traducirse en términos de “hipercontrol” y tendencia a restringir emociones -mediante mecanismos de regulación emocional “top-down” del CPFDL-, durante la evaluación cognitiva de imágenes emocionales, en el grupo AN frente al TCAC, y una disminución o déficit de control en los grupos más impulsivos (TCAC y BN). Esto estaría en concordancia con estudios previos que han mostrado la misma deficiencia en el trastorno por atracón ante estímulos apetitivos (Schienle et al., 2009; Wagner et al., 2010) o en las BN o (Marsh, 2009; Uher et al., 2004; Wagner et al., 2010). Aunque en nuestro trabajo no hemos encontrado esta diferencia entre AN y BN, sí se ha encontrado con las TCAC. Es posible que esto tenga que ver con la heterogeneidad del grupo AN que determinará una mayor diferenciación entre estas y el grupo TCAC, situadas en ambos extremos del continuum de los TCA (TCAC en el extremo impulsivo y las AN en el extremo opuesto, más obsesivo).

La hiperactivación del córtex prefrontal dorsolateral, podría tener que ver con una tendencia mayor al procesamiento cognitivo, al autocontrol emocional e inhibición del apetito de las AN, mientras que las BN y TCAC tendrían menor control y serían más vulnerables a las sobreingesta, por la menor capacidad de controlar sus emociones e impulsos.

Otros datos han mostrado como los esfuerzos de reevaluar (reestructurar un evento emocional negativo) y tratar de reducir la significación emocional de las imágenes altamente aversivas, generalmente activan regiones del CPF lateral (Ochsner et al., 2002; Phan et al., 2005). Estudios realizados con consumidores de cocaína en los que se instruyó a estos a que inhibiesen el “craving”, existía un aumento de actividad en regiones del CPF asociado con el autocontrol y reducción de la reactividad a estímulos, en regiones relacionadas con el procesamiento del refuerzo. Volkow y su equipo demostraron una reducción de la actividad del COF y del estriado ventral cuya magnitud se correlacionaba con aumento de actividad en el CPF lateral (Volkow et al., 2006).

Estas hiperactivaciones o hipoactivaciones de las regiones “top-down” o “bottom-up” variará en función del grado de estimulación generado por las regiones “bottom up” y el control cognitivo en las regiones “top-down”. Pero en este sentido también encontramos resultados contradictorios en la literatura previa, unos mostrando una mayor activación y otro una menor activación de las regiones del CPFDL (Lock et

al 2011; Marsh, 2009).

Por otro lado, estudios de neuropsicología revelan déficits cognitivos como sesgo en el procesamiento de la información en la anorexia (Southgate et al, 2008; Williamson et al, 2004). Estos déficits cognitivos podrían también estar en relación con los resultados aquí encontrados.

Resulta muy interesante el hecho de que el grupo AN haya sido el que mayores diferencias ha presentado a nivel del CPFDL, teniendo en cuenta que la mayoría de nuestras pacientes se encontraban en un momento estable de la enfermedad y ninguna se encontraba en situación de desnutrición, por lo que la hiperactivación de regiones del CPF podrían constituir un marcador de rasgo para las AN. Esto explicaría parte de sus conductas, como la mayor rigidez y tendencia al hipercontrol, no sólo ante las emociones negativas, sino ante las positivas, como observamos en esta investigación. Esta interpretación evoca la antigua descripción de la anorexia como una restricción relacionada con el ascetismo y la privación de la mayor parte de los placeres de la vida <sup>61</sup>.

En el polo frontal, durante el paradigma placentero también se encontró una mayor activación de las AN frente a las BN y TCAc, pero menor activación frente a los controles. Como ya se ha mencionado, esta región participa en los procesos de integración emocional y es posible que sea la vía final de conexión de múltiples áreas cerebrales (y procesos cognitivos) implicadas en las emociones. Todo ello complicaría la interpretación de los resultados frente al resto de áreas cerebrales seleccionadas en este trabajo, pero en cualquier caso cabría entender estas diferencias en términos de peor funcionamiento de las pacientes frente a los controles y de los grupos más impulsivos frente a los menos impulsivos.

Las diferencias de activación de estructuras profundas como el putamen, se interpretarían a partir de los modelos que proponen que el estriado se encuentra (junto con la amígdala), entre las primeras estaciones del sistema subcortical de salida para el cerebro emocional (Rolls, 2000), capaz de activar programas motores (algunos de ellos innatos) y programas asociados con la expresión de las emociones o conductas de retirada (Grillner et al, 2005). Dado que estas diferencias se encontraron fundamentalmente en relación con el grupo TCAc (menor activación en TCAc del putamen izquierdo frente a AN y frente a controles), que a su vez es el grupo que

---

<sup>61</sup>El ascetismo ha sido relacionado así mismo con la alexitimia y el perfeccionismo (Quinton & Wagner, 2005)

presentó mayor puntuación en *búsqueda de novedades* y menor en *autosuficiencia* y *cooperación*, es posible que esto se relacione con una mayor impulsividad motora o anticipación a la respuesta ante estímulos emocionales como los aquí proyectados. Es decir, menores volúmenes y menores activaciones explicarían una disfunción de los circuitos cortico-estriatales, con la consecuente alteración de la conducta observada en aquellos con rasgos de personalidad más disfuncionales. Sin embargo es importante resaltar las limitaciones de nuestro estudio en esta conclusión, pues no disponemos de correlaciones de estos datos con variables clínicas.

#### ESTUDIO COMPARATIVO POR GRUPOS: PARADIGMA DISPLACENTERO

Durante el paradigma displacentero también se observó una mayor activación de regiones del CPF, en concreto el COF, al comparar el grupo AN frente al TCAC. Esta diferencia del grupo AN puede ser interpretada de manera similar a la hiperactivación de regiones del CPF durante el paradigma placentero. El COF está implicado en el procesamiento de la valencia negativa del estímulo emocional y por ende estaríamos ante una hiperactivación de zonas de control cognitivo y emocional. Estos resultados son consistentes con estudios como el de Wagner (Wagner et al., 2003) en el que utilizando alimentos como estímulo aversivo, encontraron una hiperrespuesta en áreas cerebrales relacionadas con el córtex visual y las redes de atención y control (área Brodman 9), así como con estudios realizados en trastorno obsesivo compulsivo (Baxter et al., 1996; Saxena et al., 1998; Ursu, et al., 2003). Sin embargo otros no han encontrado estas diferencias o sólo las han encontrado cuando el estímulo aversivo estaba relacionado con la comida o la silueta y no así cuando se trataba de estímulos aversivos en general (Uher et al., 2003).

Otras fuentes encuentran que el COF se activa de manera significativa cuando se responde a tareas afectivas incongruentes (Roelofs et al., 2009) y esta activación parece menor en pacientes con TLP y personalidad antisocial. Además, se ha mostrado una disfunción frontal en el TLP como una desconexión entre áreas del CPF y áreas límbicas (Hazlett et al., 2005; New et al., 2007; Díaz-Marsá et al., 2011) y se ha hipotetizado que pueda corresponderse con una actividad frontal inhibitoria reducida (Herpertz et al., 2001; New et al., 2007; Silbersweig et al., 2007). Estos hallazgos parecen congruentes con el hecho de que nuestras pacientes con TCAC, y por ende con rasgos límite de la personalidad, activasen menos el COF frente a las pacientes AN.

No se encontraron diferencias en este área cerebral entre otros grupos, sólo en la comparación de las AN frente a las TCAC, que en parte se explica por la mayor diferenciación entre estas dos categorías -los dos extremos del continuum impulsivo-compulsivo-. Además, frente a otros trabajos nuestro grupo BN, desprovisto de los pacientes con TLP, y nuestro grupo AN mixto (que incluye ANr y ANcp), tenderán a una diferenciación menor y por ende, más difícil de ser detectada en la RMNf.

En cuanto a la amígdala, no se hallaron diferencias significativas entre unos grupos y otros. Esto contrasta con otros trabajos que han mostrado una hiperactividad amigdalar en pacientes con AN cuando se les exponía a un paradigma de siluetas (Miyake et al., 2010; Vocks et al., 2010), con paradigmas gustativos (Vocks et al., 2010) o con palabras específicas relacionadas con la enfermedad (Miyake et al., 2010). Resultados similares se han encontrado en pacientes con BN y TLP (Donagan et al., 2003), donde la interpretación que se hace del resultado, es que la mayor activación de la amígdala tendría que ver con una mayor tendencia a la experimentación emocional (mayor arousal), lo que repercutiría sobre los sistemas de control y de conducta. Otros no han encontrado esta alteración en el procesamiento de imágenes estimuladas (Schienle et al., 2004). El hecho de que en nuestro trabajo no hayamos observado diferencias de activación en la amígdala ante estímulos emocionales de valencia positiva o negativa, puede deberse a: 1) la utilización estímulos generales en lugar de específicos de la enfermedad (comida, siluetas). Las imágenes emocionales generales del IAPS, podrían ser procesadas de igual manera por pacientes y controles, en lo que respecta al primer paso del procesamiento emocional (estructuras profundas como amígdala) y los estímulos podrían ser percibidos como igualmente aversivos o placenteros. La diferencia residiría por tanto a nivel de las áreas de control emocional (como son el CPF) según los resultados de nuestro estudio, y no tanto a nivel de estructuras profundas como la amígdala <sup>62</sup>. Esto además explicaría el frecuente comienzo de la enfermedad en la adolescencia, época en la que el CPF experimenta su mayor desarrollo. 2) Que no se hayan detectado las posibles diferencias que podrían darse a este nivel debido a factores de la metodología utilizada.

---

<sup>62</sup>Si consideramos sólo los resultados obtenidos en esta tesis, el perfil de nuestras TCA sería más parecido al de aquellos pacientes en los que la alteración predominante está a nivel cortical (ej. TDHA), frente a las que predominaría alteraciones a nivel subcortical (ej. de la amígdala en la depresión). Esto ha sido explicado por Barkley en su modelo de la disregulación emocional para el TDHA, donde estos sujetos presentan déficit en áreas que se encargan de la inhibición conductual (CPF y CCA) frente a los trastornos afectivos donde se piensa que la alteración fundamental está a nivel de estructuras profundas como la amígdala.

## CORRELACIÓN CON ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS

La correlación de los antecedentes traumáticos con los resultados de neuroimagen funcional no ha sido posible realizarla, dada la pequeña muestra y las limitadas diferencias encontradas a nivel funcional.

## RESUMEN

- Se observa una tendencia a una mayor activación de regiones relacionadas con el control (CPF), en pacientes de perfil obsesivo (AN), frente a pacientes de perfil más impulsivo (TCAc y en ocasiones el BN). La menor activación del grupo BN es similar a lo encontrado en los TLP, posiblemente mediado por la impulsividad y los antecedentes traumáticos como característica común a todos ellos. Aunque parece existir un consenso sobre la asociación entre una mayor activación del CPFDL y las funciones de control, y una disfunción del COF en la mayor impulsividad -sobre todo en el TLP (Berlin et al., 2005; Dowson et al., 2004; Diaz-Marsa et al., 2011)-, está todavía en debate si la disfunción de estas áreas, puede afectar a otras regiones adyacentes o más alejadas.

- No se han encontrado diferencias a nivel de la amígdala entre estos grupos, aunque sí en otras regiones subcorticales como el putamen. Esto podría interpretarse de varias formas:

- El déficit o alteraciones de las pacientes con TCA parece encontrarse a nivel de regiones corticales implicadas en el procesamiento final de las emociones, en la vigilancia y control (CPF) y no a nivel de estructuras profundas (amígdala y estriado). En este sentido, los TCA podrían ser entendidos en relación a su mayor o menor control de las emociones y por tanto, a una mayor o menor autoregulación, sin que se encuentren diferencias a nivel del procesamiento más inmediato de las emociones que tiene lugar a nivel subcortical.
- El déficit o alteraciones de las pacientes TCA podría encontrarse no sólo a nivel de estructuras del CPF, sino también a nivel de estructuras profundas como la amígdala (como muestran otros estudios), pero esta diferencia no se habría detectado en nuestro trabajo dada la pequeña muestra y metodología utilizada (ej. tiempos de corte en la neuroimagen).



## 11.6. LIMITACIONES

Los resultados de esta tesis deben ser considerados en el contexto de algunas limitaciones y problemas metodológicos que se enumeran a continuación:

**1. Representatividad:** las pacientes aquí reclutadas corresponden a un área geográfica concreta de Madrid y con unas características generales comunes entre las que se encuentran: el haber acudido voluntariamente y el estar en tratamiento y seguimiento desde hace tiempo. Podría ocurrir que los pacientes que no se presentaron al estudio ofrecieran características específicas diferenciales. Por otro lado, los controles fueron obtenidos de esta misma área geográfica con un predominio de sujetos procedentes del campo de la salud: hospital, facultad de medicina, etcétera.

**2. Cronicidad:** aunque la mayor parte de nuestras pacientes eran jóvenes entre 20 y 30 años, con pocos años de evolución de la enfermedad y se encontraban en situación estable, existen datos que indican cambios sobre la estructura y función cerebral con la tendencia a la cronicidad. Sería necesario ampliar el estudio incluyendo pacientes en las fases iniciales del trastorno y compararlo con grupo de pacientes adultas de larga duración para evitar los efectos antes descritos.

Además, cuando se interpretan datos volumétricos hay que tener en cuenta varias limitaciones: a) que no se puede distinguir el proceso neurohistológico específico que da lugar a la pérdida de volumen, b) que diferentes tamaños de la misma estructura pueden estar asociados con diferentes mecanismos, c) que la medicación antipsicótica por sí misma puede modular los volúmenes cerebrales regionales (Lavretsky et al., 2005). Esta influencia se ha tratado de evitar controlando que ninguna de nuestras pacientes estuviese tomando antipsicóticos (APs) en el momento del estudio o en los últimos 6 meses, pero no podemos descartar el tratamiento previo en algún momento de la enfermedad. En cualquier caso la mayor parte de los estudios que han encontrado cambios han sido realizados en pacientes con altas dosis de APs y durante largos periodos de tiempo, como en el caso de la esquizofrenia, por lo que es posible que la influencia en nuestro estudio fuera mínima.

**3. Tamaño muestral:** constituye una de las principales limitaciones del estudio, dado que, aunque el tamaño muestral se calculó para los estudios de neuroimagen, esta  $N$  muestral resultó insuficiente para el estudio de las variables clínicas. Por otro lado, un número considerable de pacientes tuvo que ser excluido del protocolo, bien

porque sus imágenes de RMN no se podían utilizar (ej. excesivamente artefactadas, hallazgos incidentales de alteraciones estructurales, etcétera), bien porque no completaron el protocolo correctamente o porque abandonaron el estudio antes de su finalización. El tamaño resulta aún más limitado si tenemos en cuenta que se hizo una posterior subdivisión de las pacientes en subgrupos, para evitar la heterogeneidad de la muestra clínica. Por otro lado el grupo AN no pudo subdividirse en los subtipos ANr y ANcp (restrictivo y compulsivo-purgativo), lo cual podría repercutir en una no obtención de diferencias suficientemente significativas, por el efecto neutralizador de la presencia de ambos grupos, dentro del mismo. Desafortunadamente no se pudieron reclutar más pacientes por tratarse de una muestra clínica y por la acotación temporal.

En relación a esta misma limitación del tamaño muestral, algunas de las variables utilizadas, como variables de personalidad, impulsividad y antecedentes traumáticos, no permiten extraer resultados con un poder estadístico lo suficientemente potente como para ser interpretados. Por ello se han procurado utilizar estas variables únicamente con fines descriptivos y no así para correlaciones con las variables biológicas (neuroimagen), salvo en el caso de los antecedentes traumáticos, con los que se había establecido la hipótesis en un principio.

Por último, hacer mención al hecho de que en esta tesis no se hayan tratado de explicar los resultados en términos de “lateralidad” hemisférica. Dada la pequeña muestra, la limitada significación estadística y la escasa repetición de estos resultados en uno u otro lado del cerebro (entre los distintos grupos de pacientes), no se ha considerado oportuno hacer ninguna interpretación en este sentido.

**4. Comorbilidad:** los síntomas depresivos acompañan frecuentemente el síndrome clínico de las TCA. Teniendo en cuenta que los síntomas depresivos se han relacionado con una hipoactivación a nivel prefrontal en distintos estudios, la presencia de estos podrían tener repercusión en nuestros resultados. Esto se trató de controlar eligiendo una muestra de pacientes estable y excluyendo el diagnóstico comórbido con trastornos del eje I (trastorno depresivo). Investigaciones futuras deberían incluir pacientes con TCA y depresión comórbida o debería medirse la puntuación de estos síntomas con escalas específicas.

**5. Adquisición de las imágenes:** la adquisición de las imágenes se llevó a cabo con un una RMN de 1,5 Tesla Sigma GE (Milwaukee, WI) y los cortes de las imágenes obtenidas fueron de un grosor de 5mm y un espacio (gap) de 1,5 mm. Probablemente

con una mayor resolución se hubiesen obtenido mejores resultados de activación de áreas corticales y subcorticales y una mayor potencia estadística de los mismos. Esta limitación se ha intentado resolver repitiendo el paradigma emocional y juntando las imágenes para cada uno de los grupos. Otros inconvenientes como la imposibilidad de medir la actividad cerebral en tiempo real, el no poder disponer de una situación de registro que sea más cómoda, menos estresante y más realista para el sujeto, son todavía muy difíciles de superar.

**6. Paradigma:** en el área de investigación de las emociones existen importantes limitaciones conceptuales y metodológicas, pues han de considerarse los componentes diferenciales de la emoción relativos a los procedimientos de inducción de emoción empleados, al procesamiento emocional (percepción, reconocimiento, etc), la medida de la respuesta emocional (comportamiento observable o evaluación subjetiva del afecto) o los efectos sobre la emoción en sí misma de otras supuestas funciones no dominantes. En nuestro estudio utilizamos un paradigma visual que no requiriese ninguna otra tarea más allá de la de pensar en la imagen visualizada para evitar la interferencia de actividad de otras áreas cerebrales (ej. pedir al sujeto que etiquete verbalmente la emoción experimentada).

Por otro lado, hay que tener en cuenta el propio sesgo de las imágenes estimuladas y neutras, ya que imágenes que son consideradas como neutras por la mayor parte del población, podrían resultar estimulantes (ej. displacenteras) para alguien que ha tenido una experiencia traumática con el objeto visualizado.

Por último, las áreas cerebrales definidas para el estudio se han considerado como parte del circuito del procesamiento y regulación de las emociones, sin embargo será necesario realizar estudios que permitan estudiar la actividad sincronizada de estas áreas para corroborar si cambios en la actividad de una de las regiones (ej. CPF), se correlaciona con el aumento/disminución de la actividad en otras (ej. amígdala). Además, la interpretación de la activación subregiones del CPF es compleja, pues la delimitación entre unas y otras no siempre está bien definida, son áreas altamente interconectadas y a veces la diferenciación es puramente histológica.

Por todo lo expuesto anteriormente hay que tener en cuenta que la generalización a la población general de los resultados aquí presentados, es limitada.



## 11.7. MODELO PROPUESTO

Desde nuestro punto de vista, los múltiples factores etiológicos implicados en los TCA podrían integrarse de manera satisfactoria en una teoría que conceptualice a los TCA como trastornos de la autoregulación emocional, que podría servir como herramienta para seguir dirigiendo los esfuerzos en investigación y tratamiento en esta línea.

Proponemos un modelo en el que la presencia de unos factores de vulnerabilidad (ej. genéticos, neurobiológicos), junto con unos factores predisponentes (ej. antecedentes traumáticos, rasgos de personalidad, etc), generarían un marco para la predisposición a un tipo u otro de funcionamiento emocional (más o menos disregulado). Todos estos factores junto con la influencia de los factores socio-culturales, determinarían la conducta que más frecuentemente se observa (restrictiva vs impulsiva), pudiendo esta ser modificada epigenéticamente a partir de la interacción con el ambiente (ej. durante la pubertad) y determinar el subtipo de TCA. Estos cambios quedarían reflejados tanto a nivel estructural como funcional, como causa o consecuencia, dirección que no es posible todavía establecer con los datos disponibles. Es decir, podrían encontrarse alteraciones neuronales estructurales o funcionales en el origen de los trastornos, pero también modificaciones durante la evolución de la enfermedad.

Los cambios en la neuroimagen podrían predecir el comportamiento alimentario más impulsivo o restrictivo, a lo largo de un espectro donde, un aumento de actividad de las regiones prefrontales, se correspondería con una mayor restricción (de comida, cognitiva, de las emociones), rigidez, rumiaciones obsesivas acerca de la comida y perfeccionismo, síntomas típicamente observados en la AN. Por otro lado, una disminución en el volumen de estructuras mesolímbicas (estriado), junto con una hipoactivación de regiones prefrontales (o desconexión fronto-subcortical), se correspondería con un aumento del consumo de comida, mayor impulsividad y menor autocontrol, características que se observan en pacientes con BN y TLP. El conocer estos datos neurobiológicos permitiría la clasificación de estos trastornos desde un modelo dimensional (con mayor o menor regulación) y ayudaría en el pronóstico y tratamiento. Además las intervenciones de tratamiento irían dirigidas a estos circuitos cerebrales capaces de modular los síntomas centrales, que a su vez podrían estar presentes en otros trastornos más allá de las clasificaciones como el DSM.

Este patrón de activación neural y cambios estructurales se presenta en la imagen del modelo (ver figura 39). Aunque los resultados de nuestro estudio apuntan a

este, no se ha podido confirmar la relación de todas las variables clínicas con las de neuroimagen, ni es posible establecer la direccionalidad de unos eventos y otros (primarios o secundarios).

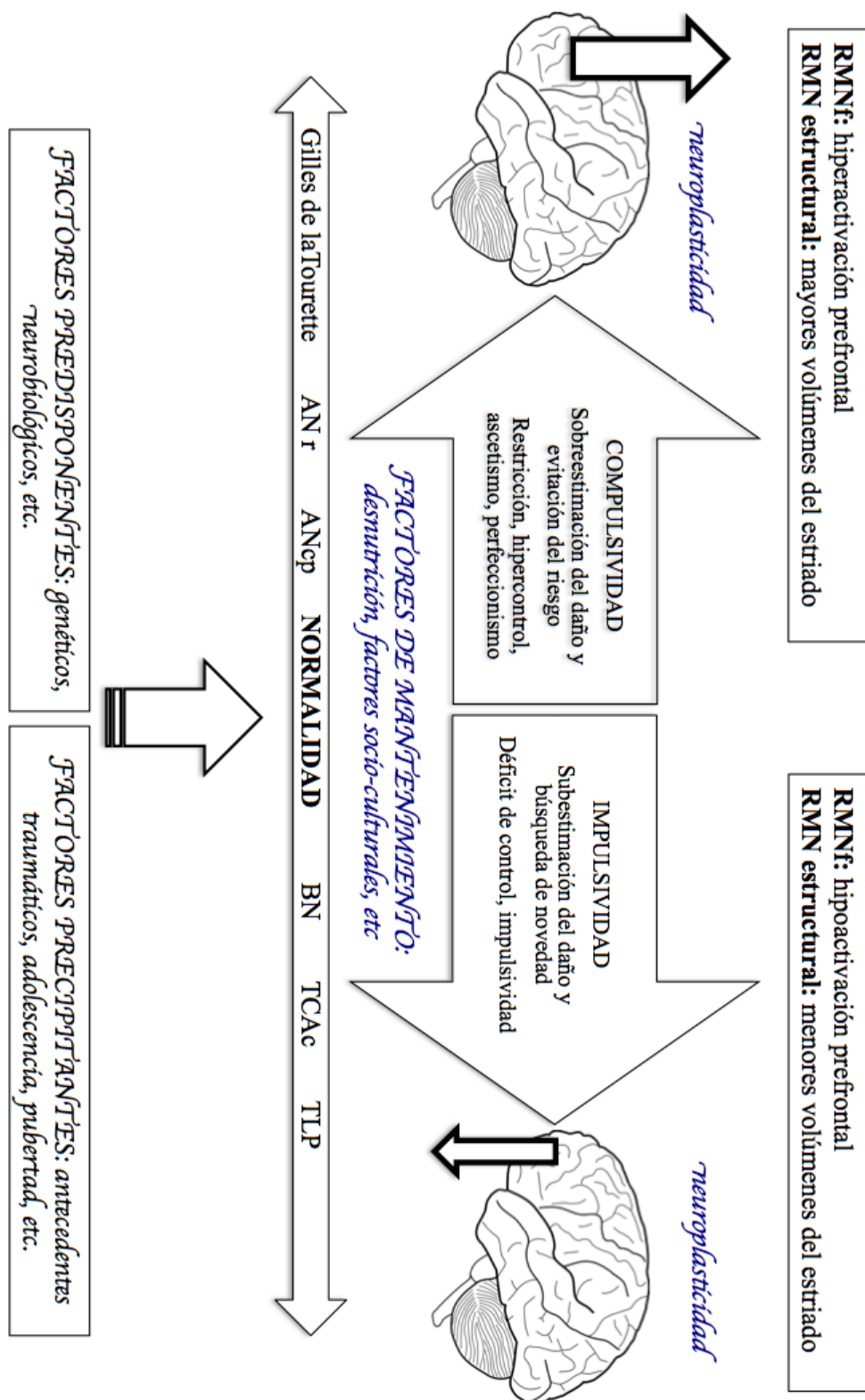


Figura 39: Modelo propuesto en nuestra hipótesis.  
Imagen editada por R. Molina 2014



## 11.8. APLICABILIDAD Y REPERCUSIONES

Estamos todavía lejos de poder conocer la etiología y patofisiología de los TCA, pero en la práctica clínica psiquiátrica los estudios de neuroimagen estructural y funcional como el aquí presentado, podrían ayudar como herramientas diagnósticas, pronósticas y guiar la decisión terapéutica de estos pacientes.

- El mejor conocimiento de los neurocircuitos implicados en los TCA permitiría ampliar la comprensión de los mecanismos que subyacen a sus conductas, así como explicar el papel de fenómenos como los antecedentes traumáticos o el apego (y otras experiencias vitales que ocurren en etapas precoces de la vida) en el desarrollo de los TCA, ya que hoy por hoy todavía no se ha podido establecer la especificidad de estos procesos en el desarrollo de los distintos trastornos mentales.

- En un futuro, investigaciones en neuroimagen estructural y funcional podrían servir de guía en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (Molina et al., 2009, 2010) y en la valoración del efecto conseguido. Por ejemplo, distintos tratamientos se han planteado en los trastornos de ansiedad según el circuito neuronal predominantemente afectado: en la ansiedad se activa fundamentalmente el circuito córtico-amigdalino (ej. reacción de miedo) y en la preocupación (ej. sujetos muy aprensivos, pacientes con TOC) el circuito córtico-estriado-tálamo cortical. La diferencia de activación de un circuito u otro, nos permitirá determinar un tratamiento basado en los *mecanismos de extinción* (método pauloviano) -que permita una menor respuesta amigdalina a largo plazo-, o un método de perfil más *cognitivo-conductual*, que tendrá un mayor efecto sobre regiones frontales (Stahll, 2008). Además, en base a estos mismos circuitos, predominarán unos neurotransmisores u otros (por ejemplo la dopamina y la histamina regulan los neurotransmisores en el CPFDL, mientras que las proyecciones serotoninérgicas y gabaérgicas son fundamentales en el funcionamiento de la amígdala), por lo que el tratamiento podrá ser definido en términos de dianas afectadas (neurotransmisor y neurocircuito). Algunos estudios ya muestran cambios en circuitos cerebrales de pacientes con fobia social con terapia cognitivo-conductual asociada a citalopram (Furmark y col., 2002).

- Por otro lado, conocer el correlato neurobiológico de estas alteraciones emocionales y cognitivas de los TCA, permitiría el progreso en baterías dirigidas a explorar estos trastornos y al control evolutivo del progreso de la enfermedad. Esto pondría sobre la mesa la información necesaria para el desarrollo de tests de medición empírica de

los diferentes dominios (ej. regulación emocional, funciones cognitivas) y de ensayos clínicos enfocados (como ya se viene haciendo en trastornos como la esquizofrenia).

- Quizás un objetivo menos ambicioso a corto plazo podría ser el que, aspectos clave en los TCA como la regulación emocional, puedan guiar la caracterización diagnóstica en futuras versiones del DSM-5, ya que estos determinan en gran parte, la manera de sentir, pensar y comportarse de estos pacientes. Esto implicaría que los TCA podrían caracterizarse desde un punto de vista dimensional como: “más o menos disregulados” frente a las actuales clasificaciones en ANr, ANcp, BN y BN multiimpulsiva. Además clasificaciones de este tipo darían una mejor explicación al frecuente intercambio evolutivo que vemos en los TCA (AN que evolucionan a BN y viceversa). Asimismo, nos encontramos ante una comprensión dimensional de los TCA, lo que implica que los tratamientos irían dirigidos a síntomas centrales también presentes en otros trastornos psiquiátricos. En parte esto es consistente con las actuales herramientas farmacológicas y psicoterapéuticas de las que disponemos las cuales son limitadas precisamente a unos cuantos campos de actuación.

- Por último y en esta misma línea sugerir que futuros estudios en neurociencia clínica se puedan realizar basándose en la evidencia neurocientífica de la que disponemos, frente al uso tradicional de clasificaciones categoriales (ej. estudiar pacientes a partir de los síntomas nucleares que los caracterizan como las conductas disreguladas en el TOC, Gilles de la Tourette y TCA. Así podrían estudiarse trastornos de distintas clasificaciones al mismo tiempo e incluso permitiría la inclusión de sujetos sanos donde también pueden encontrarse variaciones de la actividad de distintos circuitos cerebrales). Esto permitiría alcanzar varios objetivos: 1) Disminuir la brecha entre la investigación y la actividad clínica y 2) ver los trastornos como un continuum y establecer dimensiones como en otras enfermedades médicas que irían de lo normal a lo patológico<sup>63</sup>, 3) disminuir el estigma de la enfermedad mental, 4) disminuir la comorbilidad entre los distintos trastornos tan frecuente en las actuales clasificaciones.

Pero todo esto entraría dentro de un objetivo de investigación traslacional, que requerirá todavía muchos años de estudio. Además es preciso no perder de vista la comprensión global del cerebro, donde una alteración en un punto de un neurocircuito determinado, repercutirá sobre todos los puntos del mismo, provocando una reorganización sobre este.

---

<sup>63</sup>Esta idea ya ha sido puesta en marcha por los RDoC: <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>

## 12. CONCLUSIONES

### NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

- A nivel estructural (neo-estriado: núcleos caudado y putamen), las pacientes con Trastorno de la Conducta Alimentaria (TCA) presentan mayores volúmenes en el estriado frente a los controles y las pacientes AN mayores volúmenes frente a los grupos más impulsivos (BN y TCAC). Estas diferencias podrían ser causa o consecuencia de cambios en actividad funcional de los circuitos cortico-estriatales -hiper o hipo-activados-, y podrían explicar comportamientos de los distintos grupos de TCA.
- Los antecedentes traumáticos en los TCA podrían predisponer a las diferencias encontradas en los volúmenes del neo-estriado.

### NEUROIMAGEN FUNCIONAL

- Las pacientes con TCA, presentan diferentes patrones de actividad cerebral en comparación con los sujetos sanos, ante un estímulo visual de contenido emocional. En general las Anorexia Nerviosa (AN) frente a las Bulimia Nerviosa (BN) y Trastorno de la Conducta Alimentaria comórbido con TLP (TCAC) (grupos más impulsivos), presentan un mayor activación de las áreas cerebrales involucradas en el control de la emoción (CPF DL), en comparación con el resto de los grupos. Estos resultados podrían estar relacionados con una tendencia de las AN a un mayor procesamiento cognitivo o a un exceso de control de las emociones - o exceso de emoción proveniente de la amígdala y otras estructuras subcorticales implicadas el procesamiento emocional-, lo que sería consistente con estudios previos que muestran hiperactivación de las áreas prefrontales asociadas con el autocontrol.
- El grupo control mostró una mayor activación de CPF DL en comparación con el grupo BN, siendo esto compatible con la idea de mecanismos de regulación emocional opuestos en estos dos grupos de TCA (AN y BN), en comparación con los controles (ya sea por el exceso de control o déficit de control).
- Los TCAC en comparación con la mayoría de los grupos, mostraron una menor activación en el CPF que podrían explicar la mayor inestabilidad emocional que presentan estas pacientes.

## ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS

- Las pacientes con TCA y TCAC, presentan globalmente más antecedentes traumáticos (AT) frente a los sujetos control, siendo el grupo de TCAC el que se da una mayor diferencia frente a resto. En la comparación entre la AN y BN, se encuentran más antecedentes traumáticos infantiles (Bernstein) en las AN frente a las BN, y más antecedentes traumáticos generales en las BN frente a las AN.
- El número de antecedentes traumáticos podría determinar una menor autosuficiencia y mayor impulsividad.

## IMPULSIVIDAD

- Las pacientes TCA como grupo, frente a controles, no muestran diferencias en impulsividad (Karolinska) o autocontrol (Columbia). En el estudio por subgrupos, el grupo de BN y TCAC son los que menos puntúan en autocontrol, lo que es compatible con las conductas más descontroladas que presentan estas pacientes.
- Una impulsividad mayor podría asociarse a una menor cooperación.

## RASGOS DE PERSONALIDAD

- Las TCA presentan mayor evitación del riesgo, menor autosuficiencia y menor cooperación en el Cuestionario de Temperamento de Cloninger (TCI), frente a los controles, lo que puede indicar una mayor dificultad de funcionamiento general de estas pacientes. No se encontraron diferencias en los rasgos de personalidad entre las AN y BN. Las TCAC aparecen como más buscadoras de novedades frente al resto de grupos y tienden a una menor cooperación y autosuficiencia frente al resto de TCA.
- Globalmente, el grupo con TCAC presenta mayores puntuaciones en AT, aparecen como más impulsivas, descontroladas, buscadoras de novedades y menos cooperadoras y autosuficientes. Todo esto parece compatible con formas más disfuncionales de comportamiento, como se observa en la práctica clínica.

## RESUMEN

- Los cambios estructurales en el neo-estriado junto con las diferencias en la activación de las áreas de PFC en los TCA, podrían constituir biomarcadores estructurales y funcionales en la respuesta emocional de los trastornos alimentarios y podrían tener implicaciones importantes para la mejor clasificación, conocimiento tratamiento y pronóstico de los mismos.
- Los antecedentes traumáticos generales y de la infancia también podrían desempeñar un papel clave en el desarrollo de tales cambios en el cerebro.



“¿Qué sabe el pez del océano en el que vive toda su vida?”

(Albert Einstein)



## 13. BIBLIOGRAFÍA



- Adan, W., & Kaye, W. H. (2011). *Behavioral Neurobiology of Eating Disorders*. (Springer, Ed.). Berlin.
- Aguirre, G. (1999). Experimental design for brain fMRI. *Functional MRI*, 15(3), 488–500.
- Ainslie, G. (2001). *Breakdown of Will*. (C. U. Press, Ed.). Cambridge.
- Alcaro, A., & Panksepp, J. (2011). The seeking mind: primal neuro-affective substrates for appetitive incentive states and their pathological dynamics in addictions and depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(9), 1805–20. ;
- Almeida, O. P., Burton, E. J., McKeith, I., Gholkar, A., Burn, D., & O'Brien, J. T. (2003). MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(2), 57–63. doi:70676.
- Alpers, G. W., & Tuschen-Caffier, B. (2001). Negative feelings and the desire to eat in bulimia nervosa. *Eating Behaviors*, 2(4), 339–52.
- Anand, A., & Shekhar, A. (2003). Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 370–88.
- Anderluh, M. ., 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. *The American Journal of Psychiatry*, 160(2), 242–7.
- Andersen, S. M., Spielman, L. A., & Bargh, J. A. (1992). Future-event schemas and certainty about the future: automaticity in depressives' future-event predictions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(5), 711–23.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (1998). Intact recognition of vocal expressions of fear following bilateral lesions of the human amygdala. *Neuroreport*, 9(16), 3607–13.
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 2(11), 1032–7. doi:10.1038/14833
- Andreason, P. J., Altemus, M., Zametkin, A. J., King, A. C., Lucinio, J., & Cohen, R. M. (1992). Regional cerebral glucose metabolism in bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 149(11), 1506–13.
- APA. @ 2014 American Psychological Association. <http://www.apa.org/about/index.aspx>. [Consulta: Enero, 2014].
- Arden, J. B., & Linford, L. (2009). *Brain-Based Therapy with Adults*. (J. W. & Sons, Ed.). New Jersey.

- Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(6), 410–22. doi:10.1038/nrn2648
- Backholm, K., Isomaa, R., & Birgegård, A. (2013). The prevalence and impact of trauma history in eating disorder patients. *European Journal of Psychotraumatology*, *4*. ;
- Bailey, C. A., & Gibbons, S. G. (1989). Physical victimization and bulimic-like symptoms: Is there a relationship?. *Deviant Behavior*, *10*(4), 335–352. ;
- Baker, L. M., Williams, L. M., Korgaonkar, M. S., Cohen, R. a, Heaps, J. M., & Paul, R. H. (2013). Impact of early vs. late childhood early life stress on brain morphometrics. *Brain Imaging and Behavior*, *7*(2), 196–203. doi:10.1007/s11682-012-9215-y
- Baldo, T. D., Wallace, S. D., & O'Halloran, M. S. (1996). Effects of intrafamilial sexual assault on eating behaviors. *Psychological Reports*, *79*(2), 531–6.
- Ball, P. (2009). *Nature's Tapestry: Shapes*. (O. U. Press, Ed.). Oxford, UK.
- Barkley, R. (2011). ADHD Emotional Regulation [SaveYouTube.com].mp4. Retrieved April 22, 2014, from <https://www.youtube.com/watch?v=q-QC4voqmRg>
- Bardone-Cone, A. M., Abramson, L. Y., Vohs, K. D., Heatherton, T. F., & Joiner, T. E. (2006). Predicting bulimic symptoms: an interactive model of self-efficacy, perfectionism, and perceived weight status. *Behaviour Research and Therapy*, *44*(1), 27–42.
- Bargh, J. A., & Tota, M. E. (1988). Context-dependent automatic processing in depression: accessibility of negative constructs with regard to self but not others. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 925–39.
- Basurte, E., Díaz-Marsá, M., Martín, O., & Carrasco, J. L. (2004). Traumatic childhood background, impulsiveness and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysfunction in eating disorders. A pilot study. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *32*(3), 149–52.
- Baxter, L., (1992). Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *15*(4), 871-884.
- Baxter, L., Saxena, S., Brody, A., Ackermann, R., Colgan, M., Schwartz, J., Phelps, M. (1996). Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From Functional Brain Imaging Studies in the Human and Nonhuman Primate. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *1*(1), 32–47.
- Baumann, B., Danos, P., Drell, D. (1999) Reduced Volume of Limbic System-Affiliated Basal Ganglia in Mood Disorders: preliminary data from a postmortem study. *11*(1), 71-78.
- Beales, D. L., & Dolton, R. (2000). Eating disordered patients: personality, alexithymia, and implications for primary care. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, *50*(450), 21–6.

- Beato-Fernández, L., Rodríguez-Cano, T., García-Vilches, I., García-Vicente, A., Poblete-García, V., Castrejon, A. S., & Toro, J. (2009). Changes in regional cerebral blood flow after body image exposure in eating disorders. *Psychiatry Research*, *171*(2), 129–37.
- Bechara, A., & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, *52*(2), 336–372.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science (New York, N.Y.)*, *275*(5304), 1293–5.
- Bell, R. M. (1985). *Holy Anorexia*. (The University of Chicago Press, Ed.). Chicago.
- Bergen, A. W., van den Bree, M. B. M., Yeager, M., Welch, R., Ganjei, J. K., Haque, K., ... Kaye, W. H. (2003). Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, *8*(4), 397–406. doi:10.1038/sj.mp.4001318
- Berlin, H. A., Rolls, E. T., & Iversen, S. D. (2005). Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2360–73.
- Bertron, A., Petry, M., Bruner, R., Mcmanis, M., Zabaldo, D., Martinet, S., ... Hayden, S. (1997). International Affective Picture System ( IAPS ): Technical Manual and Affective Ratings. *Technical Manual and Affective Ratings*.
- Bierer, L. M., Yehuda, R., Schmeidler, J., Mitropoulou, V., New, A. S., Silverman, J. M., & Siever, L. J. (2003). Abuse and neglect in childhood: relationship to personality disorder diagnoses. *CNS Spectrums*, *8*(10), 737–54.
- Birn, R. M., Bandettini, P. A., Cox, R. W., & Shaker, R. (1999). Event-related fMRI of tasks involving brief motion. *Human Brain Mapping*, *7*(2), 106–14.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, *30*(5), 194–202. doi:10.1016/j.tins.2007.03.006
- Bohon, C., & Stice, E. (2012). Negative affect and neural response to palatable food intake in bulimia nervosa. *Appetite*, *58*(3), 964–70. doi:10.1016/j.appet.2012.02.051
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *9*(2), 141–51.
- Bourke, M. P., Taylor, G. J., Parker, J. D., & Bagby, R. M. (1992). Alexithymia in women with anorexia nervosa. A preliminary investigation. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *161*, 240–3.
- Bradley, B., DeFife, J. A., Guarnaccia, C., Phifer, J., Fani, N., Ressler, K. J., & Westen, D. (2011). Emotion dysregulation and negative affect: association with psychiatric

symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(5), 685–91.  
doi:10.4088/JCP.10m06409blu

- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*, 37(2), 204–215. doi:10.1111/1469-8986.3720204
- Braun, D. L., Sunday, S. R., & Halmi, K. A. (1994). Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychological Medicine*, 24(4), 859–67.
- Breiter, H. C., Gollub, R. L., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Makris, N., Berke, J. D., ... Hyman, S. E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19(3), 591–611.
- Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., ... Rosen, B. R. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 595–606.
- Bremner, J. D. (2002). Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Current Psychiatry Reports*, 4(4), 254–63.
- Bremner, J. D. (2003). Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 12(2), 271–92.
- Bremner, J. D., & Narayan, M. (1998). The effects of stress on memory and the hippocampus throughout the life cycle: implications for childhood development and aging. *Development and Psychopathology*, 10(4), 871–85.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., ... Charney, D. S. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41(1), 23–32.
- Brewerton, T. D., Hand, L. D., & Bishop, E. R. (1993). The tridimensional personality questionnaire in eating disorder patients. *International Journal of Eating Disorders*, 14(2), 213–218. doi:10.1002/1098-108X(199309)14:2<213::AID-EAT2260140211>3.0.CO;2-P
- Broft, A., Shingleton, R., Kaufman, J., Liu, F., Kumar, D., Slifstein, M., ... Walsh, B. T. (2012). Striatal dopamine in bulimia nervosa: a PET imaging study. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(5), 648–56. doi:10.1002/eat.20984
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0022259

- Brooks, S. J., O'Daly, O., Uher, R., Friederich, H.-C., Giampietro, V., Brammer, M., ... Campbell, I. C. (2012). Thinking about eating food activates visual cortex with reduced bilateral cerebellar activation in females with anorexia nervosa: an fMRI study. *PloS One*, 7(3), e34000. doi:10.1371/journal.pone.0034000
- Bruch, H. (1973). Obesity, anorexia nervosa, and the person within. *New York: Basic Books*.
- Brumberg, J. J. (2000). *Fasting Girls: The History of Anorexia Nervosa*. (V. Books, Ed.) (Vol. 2). New York.
- Buchsbaum, M. S., Haier, R. J., & Murphy, D. L. (1977). Suicide attempts, platelet monoamine oxidase and the average evoked response. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 56(1), 69–79.
- Bulik, C. M. (2003). The Relation Between Eating Disorders and Components of Perfectionism. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 366–368. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.366
- Bulik, C. M., Hebebrand, J., Keski-Rahkonen, A., Klump, K. L., Reichborn-Kjennerud, T., Mazzeo, S. E., & Wade, T. D. (2007). Genetic epidemiology, endophenotypes, and eating disorder classification. *The International Journal of Eating Disorders*, 40 Suppl, S52–60.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Fear, J. L., & Joyce, P. R. (1997). Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(2), 101–7.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Fear, J. L., & Pickering, A. (2000). Outcome of anorexia nervosa: eating attitudes, personality, and parental bonding. *The International Journal of Eating Disorders*, 28(2), 139–47.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Fear, J., & Pickering, A. (1997). Predictors of the development of bulimia nervosa in women with anorexia nervosa. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 185(11), 704–7.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Joyce, P. R., & Carter, F. A. (1995). Temperament, character, and personality disorder in bulimia nervosa. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 183(9), 593–8.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Tozzi, F., Furberg, H., Lichtenstein, P., & Pedersen, N. L. (2006). Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 63(3), 305–12. doi:10.1001/archpsyc.63.3.305
- Bulik, C. M., Thornton, L., Pinheiro, A. P., Plotnicov, K., Klump, K. L., Brandt, H., ... Kaye, W. H. (2008). Suicide attempts in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 70(3), 378–83.
- Bunge, S. A., Mauss IB., G. J. (2007). Automatic Emotion Regulation. *Social and Personality Psychology Compass*, 146–167.

- Burger, K. S., & Stice, E. (2011). Relation of dietary restraint scores to activation of reward-related brain regions in response to food intake, anticipated intake, and food pictures. *NeuroImage*, *55*(1), 233–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.009
- Bydlowski, S., Corcos, M., Jeammet, P., Paterniti, S., Berthoz, S., Laurier, C., ... Consoli, S. M. (2005). Emotion processing deficits in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, *37*(4), 321–9.
- Cacioppo, J. T., Amaral, D. G., Blanchard, J. J., Cameron, J. L., Carter, C. S., Crews, D., ... Quinn, K. J. (2007). Social Neuroscience. Progress and Implications for Mental Health. *Perspectives on Psychological Science*, *2*(2), 99–123.
- Cacioppo, J. T., & Gardner, W. L. (1999). Emotion. *Annual Review of Psychology*, *50*, 191–214.
- Calder, A. J., Keane, J., Lawrence, A. D., & Manes, F. (2004). Impaired recognition of anger following damage to the ventral striatum. *Brain: A Journal of Neurology*, *127*(Pt 9), 1958–69.
- Calder, A. J., Lawrence, A. D., & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing, *2*(5), 352–363. doi:10.1028/35072584
- Camerer. (2003). *Behavioral Game Theory: Experiments in Strategic Interaction*.
- Campos, J. J., Campos, R. G., & Barrett, K. C. (1989). Emergent themes in the study of emotional development and emotion regulation. *Developmental Psychology*, *25*(3), 194–402.
- Canli, T., Sivers, H., Whitfield, S. L., Gotlib, I. H., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science (New York, N.Y.)*, *296*(5576), 2191.
- Canli, T., Zhao Z., Desmond J.E, Kang E., Gross J, G. J. D. (2001). An fMRI study of personality. *Behavioral Neuroscience*, (1), 33–42.
- Carlsson, K., Petersson, K. M., Lundqvist, D., Karlsson, A., Ingvar, M., & Ohman, A. (2004). Fear and the amygdala: manipulation of awareness generates differential cerebral responses to phobic and fear-relevant (but nonfeared) stimuli. *Emotion (Washington, D.C.)*, *4*(4), 340–53.
- Carrasco, J. L., Díaz-Marsá, M., Hollander, E., César, J., & Saiz-Ruiz, J. (2000). Decreased platelet monoamine oxidase activity in female bulimia nervosa. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *10*(2), 113–7.
- Carrasco, J. L., Sáiz-Ruiz, J., Hollander, E., César, J., & López-Ibor, J. J. (1994). Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *90*(6), 427–431. doi:10.1111/j.1600-0447.1994.tb01619.x

- Carrasco, J. L., Tajima-Pozo, K., Díaz-Marsá, M., Casado, A., López-Ibor, J. J., Arrazola, J., & Yus, M. (2012). Microstructural white matter damage at orbitofrontal areas in borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders, 139*(2), 149–53.
- Casper, R. C. (1990). Personality features of women with good outcome from restricting anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine, 52*(2), 156–70.
- Cassin, S. E., & von Ranson, K. M. (2005). Personality and eating disorders: a decade in review. *Clinical Psychology Review, 25*(7), 895–916. doi:10.1016/j.cpr.2005.04.012
- Castro, L., Davies, H., Hale, L., Surguladze, S., & Tchanturia, K. (2010). Facial affect recognition in anorexia nervosa: is obsessiveness a missing piece of the puzzle? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 44*(12), 1118–25. doi:10.3109/00048674.2010.524625
- Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M. T., & Junqué, C. (2009). A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research, 43*(3), 331–40.
- Catanzaro, S. J., & Laurent, J. (2004). Perceived family support, negative mood regulation expectancies, coping, and adolescent alcohol use: evidence of mediation and moderation effects. *Addictive Behaviors, 29*(9), 1779–97. doi:10.1016/j.addbeh.2004.04.001
- Cavada, C. (2000). The Anatomical Connections of the Macaque Monkey Orbitofrontal Cortex. A Review. *Cerebral Cortex, 10*(3), 220–242. doi:10.1093/cercor/10.3.220
- Cavedini, P., Bassi, T., Ubbiali, A., Casolari, A., Giordani, S., Zorzi, C., & Bellodi, L. (2004). Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Research, 127*(3), 259–66. doi:10.1016/j.psychres.2004.03.012
- Cervera, S., Lahortiga, F., Martínez-González, M. A., Gual, P., de Irala-Estévez, J., & Alonso, Y. (2003). Neuroticism and low self-esteem as risk factors for incident eating disorders in a prospective cohort study. *The International Journal of Eating Disorders, 33*(3), 271–80.
- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Bilder, R. M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., ... Ashtari, M. (1994). Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *The American Journal of Psychiatry, 151*(10), 1430–6.
- Chinchilla Moreno, A. (1994). *Anorexia y bulimia nerviosas*. Madrid: Ergon.
- Chinchilla Moreno, A. (1995). *Guía teórico-práctica de los trastornos de conducta alimentaria: anorexia nerviosa y bulimia nerviosa*. Barcelona: Masson.

- Chinchilla Moreno, A. (1996). *Anorexia y Bulimia nerviosas: Los hechos. Barcelona: 1995.* Barcelona: Masson.
- Chowdhury, U., Gordon, I., Lask, B., Watkins, B., Watt, H., & Christie, D. (2003). Early-onset anorexia nervosa: is there evidence of limbic system imbalance? *The International Journal of Eating Disorders*, 33(4), 388–96.
- Chowdhury, U., & Lask, B. (2001). Clinical implications of brain imaging in eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, 24(2), 227–34.
- Chowdhury U., Gordon I., Lask B., Watkins B., W. H. C. D. (2003). Early-onset anorexia nervosa: is there evidence of limbic system imbalance? *International Journal of Eating Disorders*, 33(4), 388–96.
- Christoff, K., Prabhakaran, V., Dorfman, J., Zhao, Z., Kroger, J. K., Holyoak, K. J., & Gabrieli, J. D. (2001). Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. *NeuroImage*, 14(5), 1136–49. doi:10.1006/nimg.2001.0922
- Churchland, P. M. (1999). *Materia y conciencia. Neurofilosofía.* (E. Gedisa, Ed.). Barcelona.
- Churchland, P. S. (1989). *Neurophilosophy: Toward a Unified Science of the Mind-brain.* (M. Press, Ed.).
- Cloninger, C. R. (1993). A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 975. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820240059008
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 975–90.
- Cochrane, C. E., Brewerton, T. D., Wilson, D. B., & Hodges, E. L. (1993). Alexithymia in the eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 14(2), 219–22.
- Cohen, M. J., Riccio, C. a., & Flannery, A. M. (1994). Expressive aprosodia following stroke to the right basal ganglia: A case report. *Neuropsychology*, 8(2), 242–245. doi:10.1037//0894-4105.8.2.242
- Cohen, M. X., Elger, C. E., & Weber, B. (2008). Amygdala tractography predicts functional connectivity and learning during feedback-guided decision-making. *NeuroImage*, 39(3), 1396–407. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.10.004
- Cohen, R. A., Grieve, S., Hoth, K. F., Paul, R. H., Sweet, L., Tate, D., ... Williams, L. M. (2006). Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biological Psychiatry*, 59(10), 975–82. doi:10.1016/j.biopsych.2005.12.016
- Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. *NeuroImage*, 37(1), 343–60.

- Connan, F., Campbell, I. C., Katzman, M., Lightman, S. L., & Treasure, J. (2003). A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiology & Behavior*, *79*(1), 13–24.
- Connan, F., Lightman, S. L., Landau, S., Wheeler, M., Treasure, J., & Campbell, I. C. (2007). An investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in anorexia nervosa: the role of CRH and AVP. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(1-2), 131–43.
- Cooper, J. L., Ph, D., Morrison, T. L., Bigman, O. L., Abramowitz, S. I., Levin, S., & Krener, P. (1988). Mood Changes and Affective Disorder in the Bulimic Binge- Purge Cycle. *International Journal of Eating Disorders*, *7*(4), 469–474.
- Cooper, M. J., Wells, A., & Todd, G. (2004). A cognitive model of bulimia nervosa. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, *43*(Pt 1), 1–16.
- Corcos, M., Guilbaud, O., Speranza, M., Paterniti, S., Loas, G., Stephan, P., & Jeammet, P. (2000). Alexithymia and depression in eating disorders. *Psychiatry Research*, *93*(3), 263–6.
- Corstorphine, E., Waller, G., Lawson, R., & Ganis, C. (2007). Trauma and multi-impulsivity in the eating disorders. *Eating Behaviors*, *8*(1), 23–30. doi:10.1016/j.eatbeh.2004.08.009
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1980). Influence of extraversion and neuroticism on subjective well-being: happy and unhappy people. *Journal of Personality and Social Psychology*, *38*(4), 668–78.
- Cowdrey, F. A., Harmer, C. J., Park, R. J., & McCabe, C. (2012). Neural responses to emotional faces in women recovered from anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, *201*(3), 190–5.
- 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*(8), 736–43. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.028
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Archives of Neurology*, *50*(8), 873–880. doi:10.1001/archneur.1993.00540080076020
- Damasio, a R., Grabowski, T. J., Bechara, a, Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, *3*(10), 1049–56. doi:10.1038/79871
- Damasio, A. (2010). *El error de Descartes | Planeta de Libros*. (Crítica, Ed.). Barcelona.
- Damasio, A. R. (1999). *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness* (Vintage, R.). London (UK).
- Damasio, A. R. (2005). *En busca de Spinoza: neurobiología de la emoción y los sentimientos*. (Crítica, Ed.). Barcelona.

- Davidson, R., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11–21.
- Davidson, R. J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: Conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, 35(5), 607–614.
- Davidson, R. J. (2000). Dysfunction in the Neural Circuitry of Emotion Regulation--A Possible Prelude to Violence. *Science*, 289(5479), 591–594.  
doi:10.1126/science.289.5479.591
- Davidson, R. J. (2003). Affective neuroscience and psychophysiology: Toward a synthesis. *Psychophysiology*, 40(5), 655–665. doi:10.1111/1469-8986.00067
- Davidson, R. J. (2003). Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. *Psychophysiology*, 40(5), 655–65.
- Davidson, R. J. (2004a). Well-being and affective style: neural substrates and biobehavioural correlates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 359(1449), 1395–411. doi:10.1098/rstb.2004.1510
- Davidson, R. J. (2004b). What does the prefrontal cortex “do” in affect: perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biological Psychology*, 67(1-2), 219–33.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Kalin, N. H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 126(6), 890–909.
- Dawe, S., & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), 343–51.
- De Castro, J. M. (2004). Genes, the environment and the control of food intake. *The British Journal of Nutrition*, 92 Suppl 1, S59–62.
- De Silva, P., & Eysenck, S. (1987). Personality and addictiveness in anorexic and bulimic patients. *Personality and Individual Differences*, 8(5), 749–751. doi:10.1016/0191-8869(87)90077-8
- Deep, A. L., Lilienfeld, L. R., Plotnicov, K. H., Pollice, C., & Kaye, W. H. (1999). Sexual abuse in eating disorder subtypes and control women: the role of comorbid substance dependence in bulimia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 25(1), 1–10.
- Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C., & Fiez, J. A. (2000). Tracking the Hemodynamic Responses to Reward and Punishment in the Striatum. *J Neurophysiol*, 84(6), 3072–3077.

- Delvenne, V., Goldman, S., Biver, F., De Maertelaer, V., Wikler, D., Damhaut, P., & Lotstra, F. (1997). Brain hypometabolism of glucose in low-weight depressed patients and in anorectic patients: a consequence of starvation? *Journal of Affective Disorders*, *44*(1), 69–77.
- Delvenne, V., Goldman, S., De Maertelaer, V., Simon, Y., Luxen, A., & Lotstra, F. (1996). Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: normalization after weight gain. *Biological Psychiatry*, *40*(8), 761–8. doi:10.1016/0006-3223(95)00522-6
- Delvenne, V., Goldman, S., De Maertelaer, V., Wikler, D., Damhaut, P., & Lotstra, F. (1997). Brain glucose metabolism in anorexia nervosa and affective disorders: influence of weight loss or depressive symptomatology. *Psychiatry Research*, *74*(2), 83–92.
- Delvenne, V., Lotstra, F., Goldman, S., Biver, F., De Maertelaer, V., Appelboom-Fondu, J., ... Mendelwicz, J. (1995). Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: a PET scan study. *Biological Psychiatry*, *37*(3), 161–9. doi:10.1016/0006-3223(94)00189-A
- Dennett, D. C. (1992). Time and the observer: The where and when of consciousness in the brain. *Behavioral and Brain Sciences*, *15*, 183–247. doi:10.1017/S0140525X00068321
- Desgrez A., Bittoun, J., Idy-Peretti, I. (1991). *Cuadernos de IRM. 1. Bases físicas de la IRM.* (Masson, Ed.). Barcelona.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968–80.
- Díaz Marsá, M., Carrasco, J. L., López-Ibor, J. J., & Sáiz, J. (1998). Un estudio de la personalidad en los trastornos de la conducta alimentaria. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría Y Ciencias Afines*, *26*(5), 288–296.
- Díaz-Marsá, M., Carrasco, J. L., Basurte, E., Pastrana, J. I., Sáiz-Ruiz, J., & López-Ibor, J. J. (2007). Findings with 0.25 mg dexamethasone suppression test in eating disorders: association with childhood trauma. *CNS Spectrums*, *12*(9), 675–80.
- Díaz-Marsá, M., Carrasco, J. L., de Anta, L., Molina, R., Sáiz, J., Cesar, J., & López-Ibor, J. J. (2011). Psychobiology of borderline personality traits related to subtypes of eating disorders: a study of platelet MAO activity. *Psychiatry Research*, *190*(2-3), 287–90.
- Díaz-Marsá, M., Carrasco, J. L., López-Ibor, M., Moratti, S., Montes, A., Ortiz, T., & López-Ibor, J. J. (2011). Orbitofrontal dysfunction related to depressive symptomatology in subjects with borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders*, *134*(1-3), 410–5.
- Díaz-Marsá, M., Luis, J., & Sáiz, J. (2000). A Study Of Temperament and Personality in Anorexia and Bulimia Nervosa. *Journal of Personality Disorders*, *14*(4), 352–359.

- Díaz-Marsá, M., Molina, R., Lozano, M. C., & Carrasco, J. L. (2000). Biological basis of posttraumatic stress disorder. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 28(6), 379–84.
- Doidge, N. (2007). *The Brain That Changes Itself: Stories of Personal Triumph from the Frontiers of Brain Science*. (Penguin, Ed.). London (UK).
- Donegan, N. H., Sanislow, C. A., Blumberg, H. P., Fulbright, R. K., Lacadie, C., Skudlarski, P., ... Wexler, B. E. (2003). Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biological Psychiatry*, 54(11), 1284–93.
- Doraiswamy, P. M., Krishnan, K. R., Boyko, O. B., Husain, M. M., Figiel, G. S., Palese, V. J., ... Rockwell, W. J. (1991). Pituitary abnormalities in eating disorders: further evidence from MRI studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 15(3), 351–6.
- Dowson, J., Bazanis, E., Rogers, R., Prevost, A., Taylor, P., Meux, C., ... Sahakian, B. (2004). Impulsivity in patients with borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 45(1), 29–36. doi:10.1016/j.comppsy.2003.09.013
- Dray, A. (1980). The physiology and pharmacology of mammalian basal ganglia. *Progress in Neurobiology*, 14(4), 221–335. doi:10.1016/0301-0082(80)90017-9
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 240–9.
- Drewnowski, A., Bellisle, F., Aimez, P., & Remy, B. (1987). Taste and bulimia. *Physiology & Behavior*, 41(6), 621–6.
- Driessen, M., Beblo, T., Mertens, M., Piefke, M., Rullkoetter, N., Silva-Saavedra, A., ... Woermann, F. G. (2004). Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 55(6), 603–11. doi:10.1016/j.biopsy.2003.08.018
- Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., ... Petersen, D. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57(12), 1115–22.
- DSM-5. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. (A. P. Publishing, Ed.). Washington, DC.
- DSM-IV. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatry Press. Retrieved March 30, 2014, from <http://www.psych.org/practice/dsm>
- Eckert, E. D., Halmi, K. A., Marchi, P., Grove, W., & Crosby, R. (1995). Ten-year follow-up of anorexia nervosa: clinical course and outcome. *Psychological Medicine*, 25(1), 143–56.

- Eddy, K. T., Dorer, D. J., Franko, D. L., Tahilani, K., Thompson-Brenner, H., Herzog, D.B. (2008). Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V. *American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 245-50.
- Ekman, P. (1993). Facial expression and emotion. *American Psychologist*, *48*(4), 384-392.
- Ekman, P., & Oster, H. (1979). Facial Expressions of Emotion. *Annual Review of Psychology*, *30*(1), 527-554. doi:10.1146/annurev.ps.30.020179.002523
- Emery, N. J., Capitanio, J. P., Mason, W. A., Machado, C. J., Mendoza, S. P., & Amaral, D. G. (2001). The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, *115*(3), 515-44.
- Engel, G. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, *196*(4286), 129-136. doi:10.1126/science.847460
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., ... Silbersweig, D. A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(10), 1784-90. doi:10.1176/appi.ajp.163.10.1784
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology*, *35*(12), 1731-1731.
- Espina Eizaguirre, A., Ortego Saenz de Cabezón, A., Ochoa de Alda, I., Joaristi Olariaga, L., & Juaniz, M. (2004). Alexithymia and its relationships with anxiety and depression in eating disorders. *Personality and Individual Differences*, *36*(2), 321-331.
- Everill, J. T., & Waller, G. (1995). Reported sexual abuse and eating psychopathology: a review of the evidence for a causal link. *The International Journal of Eating Disorders*, *18*(1), 1-11.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1992). Amygdala-ventral striatal interactions and reward-related processes. In Aggleton (Ed.), *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction*. New York.
- Eysenck, H. J. (1990). Genetic and Environmental Contributions to Individual Differences: The Three Major Dimensions of Personality. *Journal of Personality*, *58*(1), 245-261.
- Fahy, T., & Eisler, I. (1993). Impulsivity and eating disorders. *The British Journal of Psychiatry*, *162*(2), 193-197. doi:10.1192/bjp.162.2.193
- Fairburn, C. G., Cooper, Z., Doll, H. A., & Welch, S. L. (1999). Risk factors for anorexia nervosa: three integrated case-control comparisons. *Archives of General Psychiatry*, *56*(5), 468-76.

- Fairburn, C. G., Doll, H. A., Welch, S. L., Hay, P. J., Davies, B. A., & O'Connor, M. E. (1998). Risk factors for binge eating disorder: a community-based, case-control study. *Archives of General Psychiatry*, *55*(5), 425–32.
- Fairburn, C. G., & Harrison, P. J. (2003). Eating disorders. *Lancet*, *361*(9355), 407–16. doi:10.1016/S0140-6736(03)12378-1
- Fairburn, C. G., Welch, S. L., Doll, H. A., Davies, B. A., & O'Connor, M. E. (1997). Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study. *Archives of General Psychiatry*, *54*(6), 509–17.
- Fassino, S., Abbate-Daga, G., Amianto, F., Leombruni, P., Boggio, S., & Rovera, G. G. (2002). Temperament and character profile of eating disorders: a controlled study with the Temperament and Character Inventory. *The International Journal of Eating Disorders*, *32*(4), 412–25. doi:10.1002/eat.10099
- Favaro, A., Caregari, L., Di Pascoli, L., Brambilla, F., & Santonastaso, P. (2004). Total serum cholesterol and suicidality in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, *66*(4), 548–52.
- Favaro, A., Dalle Grave, R., & Santonastaso, P. (1998). Impact of a history of physical and sexual abuse in eating disordered and asymptomatic subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *97*(5), 358–63.
- Favaro, A., & Santonastaso, P. (2000). Self-injurious behavior in anorexia nervosa. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *188*(8), 537–42.
- Feldman, L., & Wager, T. . (2006). The structure of Emotion. Evidence from neuroimaging studies. *Current Directions in Psychological Science*, *15*(2), 79–83.
- Fellous, J., Armony, J. L., & Ledoux, J. E. (2002). Emotional Circuits and Computational Neuroscience. *Fellous, Armony, LeDoux- Emotional Circuits and Computational Neuroscience*, 1–8.
- Fernández, A., Andreina, M. M., Hornero, R., Ortiz, T., & López-Ibor, J. J. (2010). Analysis of brain complexity and mental disorders. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *38*(4), 229–38.
- Ferry, A. T., Ongür, D., An, X., & Price, J. L. (2000). Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *The Journal of Comparative Neurology*, *425*(3), 447–70.
- Fichter, M. M., Quadflieg, N., & Rief, W. (1994). Course of multi-impulsive bulimia. *Psychological Medicine*, *24*(03), 591. doi:10.1017/S0033291700027744.
- Filipovic, B., Djurovic, B., Marinkovic, S.(2011). Volume changes of corpus striatum, thalamus, hippocampus and lateral ventricles in posttraumatic stress disorder (PTSD) patients suffering from headaches and without therapy. *Central European neurosurgery*. *72*(3),133-7

- Fischer, S., Smith, G. T., & Anderson, K. G. (2003). Clarifying the role of impulsivity in bulimia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, *33*(4), 406–11. doi:10.1002/eat.10165
- Fladung, A.-K., Grön, G., Grammer, K., Herrnberger, B., Schilly, E., Grasteit, S., ... von Wietersheim, J. (2010). A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 206–12.
- Fladung, A.-K., Schulze, U. M. E., Schöll, F., Bauer, K., & Grön, G. (2013). Role of the ventral striatum in developing anorexia nervosa. *Translational Psychiatry*, *3*, e315.
- Folsom, V., Krahn, D., Nairn, K., Gold, L., Demitrack, M. A., & Silk, K. R. (1993). The impact of sexual and physical abuse on eating disordered and psychiatric symptoms: A comparison of eating disordered and psychiatric inpatients. *International Journal of Eating Disorders*, *13*(3), 249–257.
- Fornito, A., & Harrison, B. J. (2012). Brain Connectivity and Mental Illness. *Frontiers in Psychiatry*, *3*, 72.
- Fox, J. R. E. (2009). A qualitative exploration of the perception of emotions in anorexia nervosa: a basic emotion and developmental perspective. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, *16*(4), 276–302.
- Fox, J. R. E., Froom, K., (2009). Eating disorders: a basic emotion perspective. *Clinical psychology & psychotherapy*. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, *16*(4), 328–335.
- Frank, G. K., Bailer, U. F., Henry, S. E., Drevets, W., Meltzer, C. C., Price, J. C., ... Kaye, W. H. (2005). Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]raclopride. *Biological Psychiatry*, *58*(11), 908–12.
- Frank, G. K., Bailer, U. F., Henry, S., Wagner, A., & Kaye, W. H. (2004). Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectrums*, *9*(7), 539–48.
- Frank, G. K., Bailer, U. F., Meltzer, C. C., Price, J. C., Mathis, C. A., Wagner, A., ... Kaye, W. H. (2007). Regional Cerebral Blood Flow After Recovery from Anorexia or Bulimia Nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *40*(6), 488–92. doi:10.1002/eat
- Frank, G. K., Kaye, W. H., Greer, P., Meltzer, C. C., & Price, J. C. (2000). Regional cerebral blood flow after recovery from bulimia nervosa. *Psychiatry Research*, *100*(1), 31–9.
- Frank, G. K., Shott, M. E., Hagman, J. O., & Mittal, V. A. (2013a). Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(10), 1152–60.

- Frank, G. K., Shott, M. E., Hagman, J. O., & Mittal, V. A. (2013b). Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(10), 1152–60.
- Frank, G. K. W., Reynolds, J. R., Shott, M. E., & O'Reilly, R. C. (2011). Altered temporal difference learning in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, *70*(8), 728–35.
- Frank, G. K., Wagner, A., Achenbach, S., McConaha, C., Skovira, K., Aizenstein, H., ... Kaye, W. H. (2006). Altered brain activity in women recovered from bulimic-type eating disorders after a glucose challenge: a pilot study. *The International Journal of Eating Disorders*, *39*(1), 76–9. doi:10.1002/eat.20210
- Franko, D. L., & Keel, P. K. (2006). Suicidality in eating disorders: occurrence, correlates, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, *26*(6), 769–82.
- Frazier, J. A., Chiu, S., Breeze, J. L., Makris, N., Lange, N., Kennedy, D. N., ... Biederman, J. (2005). Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(7), 1256–65.
- Friederich, H.-C., Kumari, V., Uher, R., Riga, M., Schmidt, U., Campbell, I. C., ... Treasure, J. (2006). Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: a startle reflex paradigm. *Psychological Medicine*, *36*(9), 1327–35.
- Friedlander, L., & Desrocher, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review*, *26*(1), 32–49.
- Garfinkel, P. E., Lin, E., Goering, P., Spegg, C., Goldbloom, D. S., Kennedy, S., ... Woodside, D. B. (1996). Purging and nonpurging forms of bulimia nervosa in a community sample. *The International Journal of Eating Disorders*, *20*(3), 231–8.
- Gartner, A. F., Marcus, R. N., Halmi, K., & Loranger, A. W. (1989). DSM-III—R personality disorders in patients with eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, *146*(12), 1585–91.
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*, *68*(8), 808–16.
- Geliebter, A., Ladell, T., Logan, M., Schneider, T., Schweider, T., Sharafi, M., & Hirsch, J. (2006). Responsivity to food stimuli in obese and lean binge eaters using functional MRI. *Appetite*, *46*(1), 31–5.
- Geller, J., Cockell, S. J., Hewitt, P. L., Goldner, E. M., & Flett, G. L. (2000). Inhibited expression of negative emotions and interpersonal orientation in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, *28*(1), 8–19.
- Geng, D.-Y., Li, Y.-X., & Zee, C.-S. (2006). Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's

- disease. *Neurosurgery*, *58*(2), 256–62; discussion 256–62.  
doi:10.1227/01.NEU.0000194845.19462.7B
- Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Steele, J. D., Lawrie, S. M., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(6), 932–48.  
doi:10.1162/jocn.2006.18.6.932
- Gilboa-Schechtman, E., Avnon, L., Zubery, E., & Jeczmierny, P. (2006). Emotional processing in eating disorders: specific impairment or general distress related deficiency? *Depression and Anxiety*, *23*(6), 331–9.
- Gillberg, C., & Råstam, M. (1992). Do some cases of anorexia nervosa reflect underlying autistic-like conditions? *Behavioural Neurology*, *5*(1), 27–32. doi:10.3233/BEN-1992-5105
- Gillberg, I. C., Råstam, M., & Gillberg, C. (1994). Anorexia nervosa outcome: six-year controlled longitudinal study of 51 cases including a population cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *33*(5), 729–39.
- Gleaves, D. H., & Eberenz, K. P. (1994). Sexual abuse histories among treatment-resistant bulimia nervosa patients. *The International Journal of Eating Disorders*, *15*(3), 227–31.
- Goldberg, E. (2002). *El Cerebro Ejecutivo: Lóbulos Frontales y Mente Civilizada*. (E. Crítica, Ed.). Barcelona.
- Goldberg, E., & Costa, L. D. (1981). Hemisphere differences in the acquisition and use of descriptive systems. *Brain and Language*, *14*(1), 144–173.
- Golden, N. H., Ashtari, M., Kohn, M. R., Patel, M., Jacobson, M. S., Fletcher, A., & Shenker, I. R. (1996). Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *The Journal of Pediatrics*, *128*(2), 296–301.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L. M., Caviness, V. S., ... Tsuang, M. T. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biological Psychiatry*, *61*(8), 935–45.  
doi:10.1016/j.biopsych.2006.06.027
- Goodwin, R. D., & Fitzgibbon, M. L. (2002). Social anxiety as a barrier to treatment for eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, *32*(1), 103–6.  
doi:10.1002/eat.10051
- Gordon, C. M., Dougherty, D. D., Fischman, A. J., Emans, S. J., Grace, E., Lamm, R., ... Rauch, S. L. (2001). Neural substrates of anorexia nervosa: a behavioral challenge study with positron emission tomography. *The Journal of Pediatrics*, *139*(1), 51–7.

- Gordon, I., Lask, B., Bryant-Waugh, R., Christie, D., & Timimi, S. (1997). Childhood-onset anorexia nervosa: towards identifying a biological substrate. *The International Journal of Eating Disorders*, 22(2), 159–65.
- Götestam, K. G., & Agras, W. S. (1995). General population-based epidemiological study of eating disorders in Norway. *The International Journal of Eating Disorders*, 18(2), 119–26.
- Gowers, S. G., North, C. D., Byram, V., & Weaver, A. B. (1996). Life event precipitants of adolescent anorexia nervosa. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 37(4), 469–77.
- Gray, J. R., Braver, T. S., & Raichle, M. E. (2002). Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(6), 4115–20. doi:10.1073/pnas.062381899.
- Graybiel, A., Rauch, S. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, 28(2), 343-7.
- Green, B. L., Rowland, J. H., Krupnick, J. L., Epstein, S. A., Stockton, P., Stern, N. M., ... Steakley, C. (n.d.). Prevalence of posttraumatic stress disorder in women with breast cancer. *Psychosomatics*, 39(2), 102–11. doi:10.1016/S0033-3182(98)71356-8
- Grillner, S., Hellgren, J., Ménard, A., Saitoh, K., & Wikström, M. A. (2005). Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. *Trends in Neurosciences*, 28(7), 364–70. doi:10.1016/j.tins.2005.05.004.
- Guermeur, C. O. (2007). Apego y Anorexia Nerviosa: manipulación de las experiencias tempranas y desempeño en el procedimiento experimental de Anorexia Basada en la Actividad. Universidad de Santiago de Compostela.
- Guerro-Prad, D., Chinchilla Moreno, A., & Romero, B. (2001). Epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria e influencia mediática: una revisión de la literatura. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 29(6), 403–410.
- Gur, R. E., Maany, V., Mozley, P. D., Swanson, C., Bilker, W., & Gur, R. C. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1711–7.
- Gutiérrez-Fernández, N., Molina-Ruiz, R., De la Vega Rodríguez, I., & Carrasco Perera, J. . (2011). Perfil diferencial de personalidad desde un modelo dimensional en pacientes con trastorno límite de la personalidad y trastornos de la conducta alimentaria. XV Congreso Nacional de Psiquiatría. Oviedo.
- Gwirtsman, H. E., Kaye, W. H., George, D. T., Jimerson, D. C., Ebert, M. H., & Gold, P. W. (1989). Central and peripheral ACTH and cortisol levels in anorexia nervosa and bulimia. *Archives of General Psychiatry*, 46(1), 61–9.

- Hagman, J. O., Buchsbaum, M. S., Wu, J. C., Rao, S. J., Reynolds, C. A., & Blinder, B. J. (1990). Comparison of regional brain metabolism in bulimia nervosa and affective disorder assessed with positron emission tomography. *Journal of Affective Disorders*, *19*(3), 153–62.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Hoffman, J. M., & Kilts, C. D. (2002). Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychological Science*, *13*(2), 135–41.
- Hamann, S., & Mao, H. (2002). Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, *13*(1), 15–9.
- Hambrook, D., Oldershaw, A., Rimes, K., Schmidt, U., Tchanturia, K., Treasure, J., ... Chalder, T. (2011). Emotional expression, self-silencing, and distress tolerance in anorexia nervosa and chronic fatigue syndrome. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, *50*(3), 310–25.
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). *Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system*. *NeuroReport* (Vol. 11, pp. 43–48). Lippincott Williams & Wilkins.
- Harrison, A., Genders, R., Davies, H., Treasure, J., & Tchanturia, K. (2011). Experimental measurement of the regulation of anger and aggression in women with anorexia nervosa. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, *18*(6), 445–52.
- Harrison, A., Sullivan, S., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2009). Emotion recognition and regulation in anorexia nervosa. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, *16*(4), 348–56.
- Harrison, A., Sullivan, S., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2010). Emotional functioning in eating disorders: attentional bias, emotion recognition and emotion regulation. *Psychological Medicine*, *40*(11), 1887–97. doi:10.1017/S0033291710000036
- Harrison, A., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2010). Attentional bias, emotion recognition, and emotion regulation in anorexia: state or trait? *Biological Psychiatry*, *68*(8), 755–61.
- Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Pujol, J., Ortiz, H., López-Solà, M., Hernández-Ribas, R., ... Cardoner, N. (2009). Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *66*(11), 1189–200.
- Hastings, T., & Kern, J. M. (1994). Relationships between bulimia, childhood sexual abuse, and family environment. *The International Journal of Eating Disorders*, *15*(2), 103–11.
- Hatch, A., Madden, S., Kohn, M., Clarke, S., Touyz, S., & Williams, L. M. (2010). Anorexia nervosa: towards an integrative neuroscience model. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, *18*(3), 165–79. doi:10.1002/erv.974

- Hatch, A., Madden, S., Kohn, M. R., Clarke, S., Touyz, S., Gordon, E., & Williams, L. M. (2010). Emotion brain alterations in anorexia nervosa: a candidate biological marker and implications for treatment. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *35*(4), 267–74.
- Haug, N. A., Heinberg, L. J., & Guarda, A. S. (2001). Cigarette smoking and its relationship to other substance use among eating disordered inpatients. *Eating and Weight Disorders : EWD*, *6*(3), 130–9.
- Hazlett, E. A., New, A. S., Newmark, R., Haznedar, M. M., Lo, J. N., Speiser, L. J., ... Buchsbaum, M. S. (2005). Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, *58*(8), 614–23.
- Health, N. I. of M. (2014). NIMH · RDoC Constructs. Retrieved June 11, 2014, from [http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/rdoc-constructs.shtml#reception\\_facial\\_communication](http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/rdoc-constructs.shtml#reception_facial_communication).
- Heinz, E. R., Martinez, J., & Haenggeli, A. (1977). Reversibility of cerebral atrophy in anorexia nervosa and Cushing's syndrome. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *1*(4), 415-418
- Herholz, K., Krieg, J. C., Emrich, H. M., Pawlik, G., Beil, C., Pirke, K. M., ... Heiss, W.-D. (1987). Regional cerebral glucose metabolism in anorexia nervosa measured by positron emission tomography. *Biological Psychiatry*, *22*(1), 43–51. doi:10.1016/0006-3223(87)90128-4
- Herpertz-Dahlmann, B., Müller, B., Herpertz, S., Heussen, N., Hebebrand, J., & Remschmidt, H. (2001). Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa--course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *42*(5), 603–12.
- Hervás, G., Vázquez C., (2006). La regulación afectiva: modelos, investigación e implicaciones para la salud mental y física. *Revista de psicología general aplicada*, *9*, 9-36.
- Herzog, D. B., Keller, M. B., Lavori, P. W., Kenny, G. M., & Sacks, N. R. (1992). The prevalence of personality disorders in 210 women with eating disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *53*(5), 147–52.
- Hirsch, M. (1994). The body as a transitional object. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *62*(1-2), 78–81.
- Hoek, H. W., Treasure, J., & Katzman, M. A. (Eds.). (1998). *Neurobiology in the treatment of eating disorders*. John Wiley & Sons. (Vol. 4).
- Hoffman, G. W., Ellinwood, E. H., Rockwell, W. J., Herfkens, R. J., Nishita, J. K., & Guthrie, L. F. (1989). Cerebral atrophy in bulimia. *Biological Psychiatry*, *25*(7), 894–902.

- Hokama, H., Shenton, M. E., Nestor, P. G., Kikinis, R., Levitt, J. J., Metcalf, D., ... McCarley, R. W. (1995). Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Research*, *61*(4), 209–29.
- Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., Haznedar, M. M., Licalzi, E., ... Buchsbaum, M. (2005). Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biological Psychiatry*, *58*(3), 226–32.
- Hollander, E., DeCaria, C., Gully, R., Nitsescu, A., Suckow, R. F., Gorman, J. M., ... Liebowitz, M. R. (1991). Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chloro-phenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *36*(1), 1–17. doi:10.1016/0165-1781(91)90113-4
- Hollander, E., DeCaria, C. M., Nitsescu, A., Gully, R., Suckow, R. F., Cooper, T. B., ... Liebowitz, M. R. (1992). Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, *49*(1), 21–8.
- Hollander, E., Kim, S., Khanna, S., & Pallanti, S. (2007). Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders: diagnostic and dimensional issues. *CNS Spectrums*, *12*(2 Suppl 3), 5–13.
- Hollander, E., Stein, D. J., DeCaria, C. M., Cohen, L., Saoud, J. B., Skodol, A. E., ... Oldham, J. M. (1994). Serotonergic sensitivity in borderline personality disorder: preliminary findings. *The American Journal of Psychiatry*, *151*(2), 277–80.
- Hollmann, M., Hellrung, L., Pleger, B., Schlögl, H., Kabisch, S., Stumvoll, M., ... Horstmann, A. (2012). Neural correlates of the volitional regulation of the desire for food. *International Journal of Obesity (2005)*, *36*(5), 648–55. doi:10.1038/ijo.2011.125
- Hommer, D. W., Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S., Adams, C. M., & Varnera, J. L. (2003). Amygdalar recruitment during anticipation of monetary rewards: an event-related fMRI study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*, 476–8.
- Horesh, N., Apter, A., Lepkifker, E., Ratzoni, G., Weizmann, R., & Tyano, S. (1995). Life events and severe anorexia nervosa in adolescence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *91*(1), 5–9.
- Husain, M. M., Black, K. J., Doraiswamy, P. M., Shah, S. a, Rockwell, W. J., Ellinwood, E. H., & Krishnan, K. R. (1992). Subcortical brain anatomy in anorexia and bulimia. *Biological Psychiatry*, *31*(7), 735–8.
- Infrasca, R. (2003). Childhood adversities and adult depression: an experimental study on childhood depressogenic markers. *Journal of Affective Disorders*, *76*(1-3), 103–11.

- Insel, T. R. (1992). Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49(9), 739–44.
- Jacobi, C., Hayward, C., de Zwaan, M., Kraemer, H. C., & Agras, W. S. (2004). Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological Bulletin*, 130(1), 19–65. doi:10.1037/0033-2909.130.1.19
- Jayaro, C., de la Vega, I., Díaz-Marsá, M., Montes, A., & Carrasco, J. L. (2008). The use of the International Affective Picture System for the study of affective dysregulation in mental disorders. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36(3), 177–82.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62(2), 782–90. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Jimerson, D. C., Wolfe, B. E., Franko, D. L., Covino, N. A., & Sifneos, P. E. (1994). Alexithymia ratings in bulimia nervosa: clinical correlates. *Psychosomatic Medicine*, 56(2), 90–3.
- Johnson, C., & Larson, R. (1982). Bulimia: an analysis of moods and behavior. *Psychosomatic Medicine*, 44(4), 341–51.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Kasen, S., & Brook, J. S. (2002). Childhood adversities associated with risk for eating disorders or weight problems during adolescence or early adulthood. *The American Journal of Psychiatry*, 159(3), 394–400.
- Johnson, P. A., Hurley, R. A., Benkelfat, C., Herpertz, S. C., & Taber, K. H. (2003). Understanding emotion regulation in borderline personality disorder: contributions of neuroimaging. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(4), 397–402.
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 8), 1808–14.
- Jones, B. P., Duncan, C. C., Brouwers, P., & Mirsky, A. F. (1991). Cognition in eating disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(5), 711–28.
- Joos, A., Hartmann, A., Glauche, V., Perlov, E., Unterbrink, T., Saum, B., ... Zeeck, A. (2011). Grey matter deficit in long-term recovered anorexia nervosa patients. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 19(1), 59–63.
- K. W. P. C. (2008). Caudate tracing guidelines. Retrieved March 30, 2014, from <https://www.icts.uiowa.edu/confluence/download/attachments/72385476/caudate.pdf?version=1&modificationDate=1370624466645&api=v2>

- Kahneman, D. (2003). A perspective on judgment and choice: Mapping bounded rationality. *American Psychologist, 58* (9), 697–720.
- Kahnt, T., Park, S. Q., Cohen, M. X., Beck, A., Heinz, A., & Wrase, J. (2009). Dorsal striatal-midbrain connectivity in humans predicts how reinforcements are used to guide decisions. *Journal of Cognitive Neuroscience, 21*(7), 1332–45. doi:10.1162/jocn.2009.21092
- Karukivi, M., Hautala, L., Korpelainen, J., Haapasalo-Pesu, K.-M., Liuksila, P.-R., Joukamaa, M., & Saarijarvi, S. (2010). Alexithymia and eating disorder symptoms in adolescents. *Eating Disorders, 18*(3), 226–38. doi:10.1080/10640261003719518
- Karwautz, A., Troop, N. A., Rabe-Hesketh, S., Collier, D. A., & Treasure, J. L. (2003). Personality disorders and personality dimensions in anorexia nervosa. *Journal of Personality Disorders, 17*(1), 73–85.
- Katzman, D. K., Lambe, E. K., Mikulis, D. J., Ridgley, J. N., Goldbloom, D. S., & Zipursky, R. B. (1996). Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *The Journal of Pediatrics, 129*(6), 794–803.
- Katzman, D. K., Zipursky, R. B., Lambe, E. K., & Mikulis, D. J. (1997). A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 151*(8), 793–7.
- Kaye, W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & Behavior, 94*(1), 121–35.
- Kaye, W. H., Barbarich, N. C., Putnam, K., Gendall, K. A., Fernstrom, J., Fernstrom, M., ... Kishore, A. (2003). Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders, 33*(3), 257–67; discussion 268–70.
- Kaye, W. H., Bulik, C. M., Thornton, L., Barbarich, N., & Masters, K. (2004). Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry, 161*(12), 2215–21. doi:10.1176/appi.ajp.161.12.2215
- Kaye, W. H., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews. Neuroscience, 10*(8), 573–84.
- Kaye, W. H., Gwirtsman, H. E., George, D. T., Weiss, S. R., & Jimerson, D. C. (1986). Relationship of mood alterations to bingeing behaviour in bulimia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 149*, 479–85.
- Kaye, W. H., Klump, K. L., Frank, G. K., & Strober, M. (2000). Anorexia and bulimia nervosa. *Annual Review of Medicine, 51*, 299–313. doi:10.1146/annurev.med.51.1.299
- Kaye, W. H., Wagner, A., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2011). Neurocircuitry of Eating Disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences, 6*, 37–57. doi:10.1007/7854

- Kaye, W. H., Wierenga, C. E., Bailer, U. F., Simmons, A. N., & Bischoff-Grethe, A. (2013). Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends in Neurosciences*, *36*(2), 110–20. doi:10.1016/j.tins.2013.01.003
- Kaye, Walter H., Fudge J.L., P. M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(8), 574–584.
- Kearney-Cooke, A., & Striegel-Moore, R. H. (1994). Treatment of childhood sexual abuse in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a feminist psychodynamic approach. *The International Journal of Eating Disorders*, *15*(4), 305–19.
- Keel, P. K., Dorer, D. J., Franko, D. L., Jackson, S. C., & Herzog, D. B. (2005). Postremission predictors of relapse in women with eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2263–8. doi:10.1176/appi.ajp.162.12.2263
- Keel, P. K., & Klump, K. L. (2003). Are eating disorders culture-bound syndromes? Implications for conceptualizing their etiology. *Psychological Bulletin*, *129*(5), 747–69. doi:10.1037/0033-2909.129.5.747
- Keel, P. K., & Mitchell, J. E. (1997). Outcome in bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(3), 313–21.
- Keith, S. W., Redden, D. T., Katzmarzyk, P. T., Boggiano, M. M., Hanlon, E. C., Benca, R. M., ... Allison, D. B. (2006). Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *International Journal of Obesity (2005)*, *30*(11), 1585–94.
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*(8), 765–76.
- Kelley, A. E., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. H. (1982). The amygdalostratial projection in the rat—an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, *7*(3), 615–630. doi:10.1016/0306-4522(82)90067-7
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1993). A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Archives of General Psychiatry*, *50*(11), 853–62.
- Kendler, K. S., Walters, E. E., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1995). The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, *52*(5), 374–83.
- Kennedy, S. H., McVey, G., & Katz, R. (1990). Personality disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, *24*(3), 259–69.

- Khanna, S. (1988). Obsessive-compulsive disorder: Is there a frontal lobe dysfunction? *Biological Psychiatry*, *24*(5), 602–613. doi:10.1016/0006-3223(88)90171-0
- Killen, J. D., Taylor, C. B., Hayward, C., Haydel, K. F., Wilson, D. M., Hammer, L., ... Strachowski, D. (1996). Weight concerns influence the development of eating disorders: a 4-year prospective study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *64*(5), 936–40.
- Kim, K. Y. (2009). *Handbook of Behavior Genetics*. (Springer, Ed.). New York.
- Kim, Y.-R., Kim, J. E., & Kim, M. H. (2010). Impaired Set-Shifting Ability in Patients with Eating Disorders, Which Is Not Moderated by Their Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Genotype. *Psychiatry Investigation*, *7*(4), 298–301. doi:10.4306/pi.2010.7.4.298
- Kim, Y.-R., Lim, S.-J., & Treasure, J. (2011). Different Patterns of Emotional Eating and Visuospatial Deficits Whereas Shared Risk Factors Related with Social Support between Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatry Investigation*, *8*(1), 9–14.
- Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B., & Desmond, P. (1996). Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychological Medicine*, *26*(1), 15–28.
- Kinzl, J. F., Traweger, C., Guenther, V., & Biebl, W. (1994). Family background and sexual abuse associated with eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *151*(8), 1127–31.
- Kinzl, J. F., Traweger, C., Trefalt, E., & Biebl, W. (1998). Eating disorders in women: a representative study. *Zeitschrift Für Ernährungswissenschaft*, *37*(1), 23–30.
- Klump, K. L., Bulik, C. M., Kaye, W. H., Treasure, J., & Tyson, E. (2009). Academy for eating disorders position paper: eating disorders are serious mental illnesses. *The International Journal of Eating Disorders*, *42*(2), 97–103. doi:10.1002/eat.20589
- Koepp, W., Schildbach, S., Schmager, C., & Rohner, R. (1993). Borderline diagnosis and substance abuse in female patients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *14*(1), 107–110. doi:10.1002/1098-108X(199307)14:1<107::AID-EAT2260140114>3.0.CO;2-Q
- Kornreich, L., Shapira, A., Horev, G., Danziger, Y., Tyano, S., & Mimouni, M. (1991). CT and MR evaluation of the brain in patients with anorexia nervosa. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *12*(6), 1213–6.
- Krause, B. J., Horwitz, B., Taylor, J. G., Schmidt, D., Mottaghy, F. M., Herzog, H., ... Müller-Gärtner, H. (1999). Network analysis in episodic encoding and retrieval of word-pair associates: a PET study. *The European Journal of Neuroscience*, *11*(9), 3293–301.

- Krieg, J. C., Holthoff, V., Schreiber, W., Pirke, K. M., & Herholz, K. (1991). Glucose metabolism in the caudate nuclei of patients with eating disorders, measured by PET. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *240*(6), 331–3.
- Krieg, J. C., Lauer, C., & Pirke, K. M. (1989). Structural brain abnormalities in patients with bulimia nervosa. *Psychiatry Research*, *27*(1), 39–48.
- Krieg, J. C., Lauer, C., Leinsinger, G., Pahl, J., Schreiber, W., Pirke, K. M., & Moser, E. A. (1989). Brain morphology and regional cerebral blood flow in anorexia nervosa. *Biological psychiatry*, *25*(8), 1041-1048.
- Krishnan, K., McDonald, W., Escalona, P. (1992). Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Archives of general psychiatry*. *49*(7), 553-7
- Kucharska-Pietura, K., Nikolaou, V., Masiak, M., & Treasure, J. (2004). The recognition of emotion in the faces and voice of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, *35*(1), 42–7. doi:10.1002/eat.10219
- Kuruoglu, A. C., Kapucu, O., Atasever, T., Arıkan, Z., Işık, E., & Unlü, M. (1998). Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in anorexia nervosa. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *39*(2), 304–6.
- Kwon, J. S., Jang, J. H., Choi, J.-S., & Kang, D.-H. (2009). Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *9*(2), 255–69. doi:10.1586/14737175.9.2.255
- Lacerda, A. L. T., Nicoletti, M. A., Brambilla, P., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., ... Soares, J. C. (2003). Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *124*(3), 129–140. doi:10.1016/S0925-4927(03)00123-9
- Lacey, J. H. (1990). Incest, incestuous fantasy & indecency. A clinical catchment area study of normal-weight bulimic women. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *157*, 399–403.
- Lacey, J. H., & Evans, C. D. H. (1986). The Impulsivist: a multi-impulsive personality disorder. *Addiction*, *81*(5), 641–649. doi:10.1111/j.1360-0443.1986.tb00382.x
- Laessle, R. G., Krieg, J. C., Fichter, M. M., & Pirke, K. M. (1989). Cerebral atrophy and vigilance performance in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuropsychobiology*, *21*(4), 187–91. doi:118575
- Lambe, E. K., Katzman, D. K., Mikulis, D. J., Kennedy, S. H., & Zipursky, R. B. (1997). Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, *54*(6), 537–42.

- Lang, P. J. (1995). The emotion probe. Studies of motivation and attention. *The American Psychologist*, *50*(5), 372–85.
- Lang, P. J., & Bradley, M. M. (2010). Emotion and the motivational brain. *Biological Psychology*, *84*(3), 437–50. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.10.007
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, *44*(12), 1248–63.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, a O. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, *30*(3), 261–73.
- Lang PJ, Bradley MM, C. B. (1995). International Affective Picture System (IAPS): technical manual and Affective Ratings. *Cainsville: the Center for Research in Psychophysiology, University of FLorida*.
- Lange, K., Williams, L. M., Young, A. W., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., ... Phillips, M. L. (2003). Task instructions modulate neural responses to fearful facial expressions. *Biological Psychiatry*, *53*(3), 226–32.
- Lavretsky, H., Roybal, D. J., Ballmaier, M., Toga, A. W., & Kumar, A. (n.d.). Antidepressant Exposure May Protect Against Decrement in Frontal Gray Matter Volumes in Geriatric Depression.
- Lázaro, L., Bargalló, N., Castro-Fornieles, J., Falcón, C., Andrés, S., Calvo, R., & Junqué, C. (2009). Brain changes in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: a voxel-based morphometric MRI study. *Psychiatry Research*, *172*(2), 140–6. doi:10.1016/j.psychresns.2008.12.007
- LeDoux, J. (2003). The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *23*(4-5), 727–738. doi:10.1023/A:1025048802629
- Ledoux, J. E. (1993). *Handbook of Emotions. Emotional Networks in the Brain*. (Guildford.). New York.
- Ledoux, J. E. (2000). Emotion cIRCUITS in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155–184.
- Levitan, R. D., Rector, N. A., Sheldon, T., & Goering, P. (2003). Childhood adversities associated with major depression and/or anxiety disorders in a community sample of Ontario: issues of co-morbidity and specificity. *Depression and Anxiety*, *17*(1), 34–42. doi:10.1002/da.10077
- Levy, R., & Czernecki, V. (2006). Apathy and the basal ganglia. *Journal of Neurology*, *253 Suppl*, VII54–61. doi:10.1007/s00415-006-7012-5

- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *16*(7), 916–28.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, *133*(1), 23–32.
- Lieberman, M. D. (2000). Intuition: a social cognitive neuroscience approach. *Psychological Bulletin*, *126*(1), 109–37.
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annual Review of Psychology*, *58*, 259–89. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085654
- Lieberman, M. D., Eisenberger, N. I., Crockett, M. J., Tom, S. M., Pfeifer, J. H., & Way, B. M. (2007). Putting feelings into words: affect labeling disrupts amygdala activity in response to affective stimuli. *Psychological Science*, *18*(5), 421–8.
- Lilenfeld, L. R., Kaye, W. H., Greeno, C. G., Merikangas, K. R., Plotnicov, K., Pollice, C., ... Nagy, L. (1998). A Controlled Family Study of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*, *55*(7), 603. doi:10.1001/archpsyc.55.7.603
- Lilenfeld, L. R. R., Wonderlich, S., Riso, L. P., Crosby, R., & Mitchell, J. (2006). Eating disorders and personality: a methodological and empirical review. *Clinical Psychology Review*, *26*(3), 299–320. doi:10.1016/j.cpr.2005.10.003
- Linnoila, M., De Jong, J., & Virkkunen, M. (1989). Family history of alcoholism in violent offenders and impulsive fire setters. *Archives of General Psychiatry*, *46*(7), 613–6.
- Lock, J., Garrett, A., Beenhakker, J., & Reiss, A. L. (2011). Aberrant brain activation during a response inhibition task in adolescent eating disorder subtypes. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(1), 55–64. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10010056
- Looi, J. (2011). Quantitative neostriatal neuroanatomy as a basis of frontostriatal circuit dysfunction in neuropsychiatric disease. *Doctor of Medicine Thesis. Australian National University, Canberra, Australia.*
- Looi, J. C. L., Lindberg, O., Liberg, B., Tatham, V., Kumar, R., Maller, J., ... Wahlund, L.-O. (2008). Volumetrics of the caudate nucleus: reliability and validity of a new manual tracing protocol. *Psychiatry Research*, *163*(3), 279–88. doi:10.1016/j.psychresns.2007.07.005
- Looi, J. C. L., Maller, J. J., Pagani, M., Högberg, G., Lindberg, O., Liberg, B., ... Wahlund, L.-O. (2009). Caudate volumes in public transportation workers exposed to trauma in the Stockholm train system. *Psychiatry Research*, *171*(2), 138–43.
- Looi, J. C. L., & Walterfang, M. (2013). Striatal morphology as a biomarker in neurodegenerative disease. *Molecular Psychiatry*, *18*(4), 417–24. doi:10.1038/mp.2012.54

- Looi, J. C. L., Walterfang, M., Styner, M., Niethammer, M., Svensson, L. A., Lindberg, O., ... Wahlund, L.-O. (2011). Shape analysis of the neostriatum in subtypes of frontotemporal lobar degeneration: neuroanatomically significant regional morphologic change. *Psychiatry Research*, *191*(2), 98–111. doi:10.1016/j.psychres.2010.09.014
- Looi, J. C. L., Walterfang, M., Styner, M., Svensson, L., Lindberg, O., Ostberg, P., ... Wahlund, L.-O. (2010). Shape analysis of the neostriatum in frontotemporal lobar degeneration, Alzheimer's disease, and controls. *NeuroImage*, *51*(3), 970–86.
- Looi, J. C. L., Walterfang, M., Velakoulis, D., Macfarlane, M. D., Svensson, L. A., & Wahlund, L.-O. (2012). Frontotemporal dementia as a frontostriatal disorder: neostriatal morphology as a biomarker and structural basis for an endophenotype. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(5), 422–34. doi:10.1177/0004867411432076
- Looi, J. C., & Velakoulis, D. (2013). Major and minor neurocognitive disorders in DSM-5: The difference between the map and the terrain. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, (November), 5–7. doi:10.1177/0004867413514493
- Looi, J. C., Walterfang, M., Nilsson, C., Power, B. D., van Westen, D., Velakoulis, D., ... Thompson, P. M. (2014). The subcortical connectome: Hubs, spokes and the space between - a vision for further research in neurodegenerative disease. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *48*(4). doi:10.1177/0004867413506753
- López-Ibor, J. J., & López-Ibor Aliino, J. J. (1974). *El cuerpo y la corporalidad*. (S. . Editorial Gredos, Ed.). Madrid.
- López-Ibor, J.J ., Carrasco, J. ., & Montejo, L. . (2011). De la experiencia corporal a la identidad corporal. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *39*(Suplemento 3).
- Loranger, A. W., Lenzenweger, M. F., Gartner, A. F., Susman, V. L., Herzig, J., Zammit, G. K., ... Young, R. C. (1991). Trait-state artifacts and the diagnosis of personality disorders. *Archives of General Psychiatry*, *48*(8), 720–8.
- Lucas, A. R., Beard, C. M., O'Fallon, W. M., & Kurland, L. T. (1991). 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based study. *The American Journal of Psychiatry*, *148*(7), 917–22.
- Lundh, L.-G., Johnsson, A., Sundqvist, K., & Olsson, H. (2002). Alexithymia, memory of emotion, emotional awareness, and perfectionism. *Emotion (Washington, D.C.)*, *2*(4), 361–79.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(6), 434–45. doi:10.1038/nrn2639

- Lyvers, M., Thorberg, F., Ellul, A., Turner, J., & Bahr, M. (2010). Negative mood regulation expectancies, frontal lobe related behaviors and alcohol use. *Personality and Individual Differences, 48*(3), 332 – 337.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Human Brain Mapping, 18*(1), 30–41. doi:10.1002/hbm.10075
- Maestú Unturbe F., Ríos Lago M., Cabestrero Alonso, R. (2008). Neurociencia y procesos emocionales. In Masson (Ed.), *Neuroimagen: técnicas y procesos cognitivos*. (pp. 374–375). Barcelona.
- Maj, M. (2014). Social neuroscience as an ideal basic science for psychiatry. *Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA), 13*(2), 105–107.
- Makris, N., Goldstein, J. M., Kennedy, D., Hodge, S. M., Caviness, V. S., Faraone, S. V., ... Seidman, L. J. (2006). Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 83*(2-3), 155–71. doi:10.1016/j.schres.2005.11.020
- Margaret M. Bradley, P. J. L. (1999). *International affective digitized sounds (IADS): Stimuli, instruction manual and affective ratings*. Center for Research in Psychophysiology. University of Florida.
- Margaret M. Bradley, P. J. L. (2007). *The International Affective Picture System in the Study of Emotion and Attention. Handbook of Emotion Elicitation and Assessment*.
- Marsh, R., Horga, G., Wang, Z., Wang, P., Klahr, K. W., Berner, L. A., ... Peterson, B. S. (2011). An FMRI study of self-regulatory control and conflict resolution in adolescents with bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry, 168*(11), 1210–20.
- Marsh, R., Maia, T. V., & Peterson, B. S. (2009). Functional disturbances within frontostriatal circuits across multiple childhood psychopathologies. *The American Journal of Psychiatry, 166*(6), 664–74. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08091354
- Marsh, R., Steinglass, J. E., Gerber, A. J., Graziano O’Leary, K., Wang, Z., Murphy, D., ... Peterson, B. S. (2009). Deficient activity in the neural systems that mediate self-regulatory control in bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry, 66*(1), 51–63.
- Marsh, R., Zhu, H., Wang, K., Skudlarski, P., Peterson, B. S. (2007). A developmental fMRI Study of Self-Regulatory Control in Tourette’s Syndrome. *The American Journal of Psychiatry, 164*(6), 955–966–20
- Martin JH. (1998). *Neuroanatomía*. (L. Isla, Ed.)Madrid: Prentice Hall.

- Matsunaga, H., Kaye, W. H., McConaha, C., Plotnicov, K., Pollice, C., Rao, R., & Stein, D. (1999). Psychopathological characteristics of recovered bulimics who have a history of physical or sexual abuse. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 187(8), 472–7.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 287–98.
- Mazzeo, S. E., & Bulik, C. M. (2009). Environmental and genetic risk factors for eating disorders: what the clinician needs to know. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(1), 67–82. doi:10.1016/j.chc.2008.07.003
- Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Evans, A., Fox, P., & Lancaster, J. (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *NeuroImage*, 2(2), 89–101.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., ... Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1412), 1293–322. doi:10.1098/rstb.2001.0915
- McCloskey, M. S., Phan, K. L., & Coccaro, E. F. (2005). Neuroimaging and personality disorders. *Current Psychiatry Reports*, 7(1), 65–72.
- McClure, S. M., Berns, G. S., & Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, 38(2), 339–46.
- McIntosh, V. V., Bulik, C. M., McKenzie, J. M., Luty, S. E., & Jordan, J. (2000). Interpersonal psychotherapy for anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 27(2), 125–39.
- Mesulam, M. M. (1999). Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 354(1387), 1325–46. doi:10.1098/rstb.1999.0482
- Meyer, B., & Carver, C. S. (2011). Negative Childhood Accounts, Sensitivity, and Pessimism: A Study of Avoidant Personality Disorder Features in College Students.
- Meyer, C. Waller, G., Waters, A. (1999). The impact of emotion upon eating behavior: the role of subliminal visual processing of threat cues. *The International Journal of Eating Disorders*, 25(3), 319–26.
- Meyer, C., Waller, G., & Waters, A. (1998). Emotional states and Bulimic psychopathology. In *Neurobiology in the treatment of eating disorders* (pp. 271–289).

- Miller, D. A., McCluskey-Fawcett, K., & Irving, L. M. (1993). The relationship between childhood sexual abuse and subsequent onset of bulimia nervosa. *Child Abuse & Neglect*, *17*(2), 305–14.
- Miyake, Y., Okamoto, Y., Onoda, K., Shirao, N., Mantani, T., & Yamawaki, S. (2009). Neural correlates of alexithymia in response to emotional stimuli: a study of anorexia nervosa patients. *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, *58*(1), 1–8.
- Miyake, Y., Okamoto, Y., Onoda, K., Shirao, N., Okamoto, Y., Otagaki, Y., & Yamawaki, S. (2010). Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: an fMRI study. *NeuroImage*, *50*(3), 1333–9.
- Modell, J. G., Mountz, J. M., Curtis, G. C., & Greden, J. F. (1989). Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *1*(1), 27–36.
- Mogg, K., Bradley, B. P., Hyare, H., & Lee, S. (1998). Selective attention to food-related stimuli in hunger: are attentional biases specific to emotional and psychopathological states, or are they also found in normal drive states? *Behaviour Research and Therapy*, *36*(2), 227–37.
- Molina Ruiz, R. , Fernández Gutiérrez, N., Rodríguez Toledo, S., Del Prado González, N., & De Anta Tejado, L. (2011). Personalidad en pacientes con trastorno de la conducta alimentaria. Un estudio comparativo a través del MCMI-II. XV Congreso Nacional de Psiquiatría.
- Molina Ruiz, R., De Anta Tejado, L., Trebbau López, H., Ayala Alonso, I., Tajima, K., Fernandez A, J., & Díaz-Marsá, M. (2009). Antecedentes traumáticos, disfunción del eje HHA en los trastornos de la conducta alimentaria y su correlación con la neuroimagen. *XIII Congreso Nacional de Psiquiatría*.
- Molina-Ruiz, R. (2013). Conectividad, regulación emocional y trastornos de la conducta alimentaria. *II Seminario de la Sección de Neurociencia Clínica*.
- Molina-Ruiz, R., Díaz-Marsá, M., García-Saiz, T., Vía E, E., Trebbau, H., & Rincón-Zamorano, M. (2013). Emotional Processing in eating disorders. *European Congress of Neuropsychopharmacology. Basic and clinical neuroscience*.
- Molina-Ruiz, R., Fernández-Aurrecochea, J., Trebbau L, H., & Díaz-Marsá, M. (2009). Naltrexona y estimulación magnética transcraneal como alternativas terapéuticas en psiquiatría. *XIII Congreso Nacional de Psiquiatría - Madrid*.
- Molina-Ruiz, R., Looi, J. C. , & Díaz-Marsá, M. (2013). La relevancia del cuerpo estriado en los TCA. *IX Congreso de la Asociación Española para el Estudio de los Trastornos de la Conducta Alimentaria*.

- Molina-Ruiz, R., & Morón Nozaleda, L. (2010). Estimulación Magnética Transcraneal en psiquiatría. In *Neuromoduladores y Psiquiatría* (pp. ISBN: 978-84-692-8017-1). Madrid.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Bramati, I. E., & Grafman, J. (2002). Functional Networks in Emotional Moral and Nonmoral Social Judgments. *NeuroImage*, *16*(3), 696–703.
- Montague, P. R., Hyman, S. E., & Cohen, J. D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, *431*(7010), 760–7. doi:10.1038/nature03015.
- Montalbán, S. R. (2008). Impulsividad en trastornos de la conducta alimentaria. En: Impulsividad una serie de casos clínicos. (Ars Médica). Barcelona. 143-144.
- Moratti, S., Keil, A., & Stolarova, M. (2004). Motivated attention in emotional picture processing is reflected by activity modulation in cortical attention networks. *NeuroImage*, *21*(3), 954–64. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.10.030
- Morgan, M. A., Schulkin, J., & LeDoux, J. E. (2003). Ventral medial prefrontal cortex and emotional perseveration: the memory for prior extinction training. *Behavioural Brain Research*, *146*(1-2), 121–130. doi:10.1016/j.bbr.2003.09.021
- Morris, J. S., Friston, K. J., Büchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain: A Journal of Neurology*, *121* ( Pt 1), 47–57.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, *383*(6603), 812–5. doi:10.1038/383812a0
- Mueser, K. T., Goodman, L. B., Trumbetta, S. L., Rosenberg, S. D., Osher, f C., Vidaver, R., ... Foy, D. W. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *66*(3), 493–9.
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I., & Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *3*(3), 207–233.
- Nakamura, K., Kawashima, R., Ito, K., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., ... Kojima, S. (1999). Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *Journal of Neurophysiology*, *82*(3), 1610–4.
- Nandrino, J.-L., Berna, G., Hot, P., Dodin, V., Latrée, J., Decharles, S., & Sequeira, H. (2012). Cognitive and physiological dissociations in response to emotional pictures in patients with anorexia. *Journal of Psychosomatic Research*, *72*(1), 58–64.
- Naruo, T. (2000). Characteristic Regional Cerebral Blood Flow Patterns in Anorexia Nervosa Patients With Binge/Purge Behavior. *American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1520–1522.

- Naruo, T., Nakabeppu, Y., Deguchi, D., Nagai, N., Tsutsui, J., Nakajo, M., & Nozoe, S. (2001). Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in Anorexia Nervosa Restricters assessed by SPECT image analysis. *BMC Psychiatry*, 1(February), 2.
- New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., Mitelman, S. A., Newmark, R., ... Siever, L. J. (2007a). Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1629–1640.
- New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., Mitelman, S. A., Newmark, R., ... Siever, L. J. (2007b). Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1629–40. doi:10.1038/sj.npp.1301283
- Newton, J. R., Freeman, C. P., & Munro, J. (1993). Impulsivity and dyscontrol in bulimia nervosa: is impulsivity an independent phenomenon or a marker of severity? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(6), 389–94.
- Ngai, E. S., Lee, S., & Lee, A. M. (2000). The variability of phenomenology in anorexia nervosa. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102(4), 314–7.
- Nguyen, H. X. ., Looi, J. C. ., Ehrenkrona, C., Sinai, A., Svensson, L. ., & Wahlund, L. . (2012). Reliability and validity of an MRI Manual Segmentation Protocol for the Putamen for quantitative morphology. *Horizons in Neuroscience Research*, 7, Chapter 11.
- Nomura, M., Ohira, H., Haneda, K., Iidaka, T., Sadato, N., Okada, T., & Yonekura, Y. (2004). Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, 21(1), 352–63.
- Nordbø, R. H. S., Espeset, E. M. S., Gulliksen, K. S., Skårderud, F., Geller, J., & Holte, A. (2012). Reluctance to recover in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 20(1), 60–7. doi:10.1002/erv.1097
- Nozoe, S., Naruo, T., Nakabeppu, Y., Soejima, Y., Nakajo, M., & Tanaka, H. (1993). Changes in regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa detected through single photon emission tomography imaging. *Biological Psychiatry*, 34(8), 578–80.
- Nozoe, S., Naruo, T., Yonekura, R., Nakabeppu, Y., Soejima, Y., Nagai, N., ... Tanaka, H. (1995). Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. *Brain Research Bulletin*, 36(3), 251–5.
- O'Doherty, J. P. (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(6), 769–76.
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Rethinking Feelings. *An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion*, 14(8), 1215–1229.

- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242–249.
- Oldershaw, A., Dejong, H., Hambrook, D., Broadbent, H., Tchanturia, K., Treasure, J., & Schmidt, U. (2012). Emotional Processing Following Recovery from Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 20(6), 502–9.
- Oldershaw, A., Hambrook, D., K, T., Treasure, J., & Schmidt, U. (2010). Emotional Theory of Mind and Emotional Awareness in Recovered Anorexia Nervosa Patients. *Psychosomatic Medicine*, 72(1), 73–79.
- Oldershaw, A., Hambrook, D., Stahl, D., Tchanturia, K., Treasure, J., & Schmidt, U. (2011). The socio-emotional processing stream in Anorexia Nervosa. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 970–88.
- Oldershaw, A., Treasure, J., Hambrook, D., Tchanturia, K., & Schmidt, U. (2011). Is anorexia nervosa a version of autism spectrum disorders? *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 19(6), 462–74. doi:10.1002/erv.1069
- Oppenheimer, R., Howells, K., Palmer, R. L., & Chaloner, D. A. (1985). Adverse sexual experience in childhood and clinical eating disorders: a preliminary description. *Journal of Psychiatric Research*, 19(2-3), 357–61.
- Osuch, E. A., Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., George, M. S., Benson, B. E., Willis, M. W., ... Post, R. M. (2000). Regional cerebral metabolism associated with anxiety symptoms in affective disorder patients. *Biological Psychiatry*, 48(10), 1020–3.
- Pagsberg, A. K., & Wang, A. R. (1994). Epidemiology of anorexia nervosa and bulimia nervosa in Bornholm County, Denmark, 1970–1989. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(4), 259–65.
- Palazidou, E., Robinson, P., & Lishman, W. A. (1990). Neuroradiological and neuropsychological assessment in anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 20(03), 521–527.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*.
- Panksepp, J. (2014). Will better psychiatric treatments emerge from top-down or bottom-up neuroscientific studies of affect? *Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(2), 141–145.
- Parling, T., Mortazavi, M., & Ghaderi, A. (2010). Alexithymia and emotional awareness in anorexia nervosa: time for a shift in the measurement of the concept? *Eating Behaviors*, 11(4), 205–10. doi:10.1016/j.eatbeh.2010.04.001

- Pascual, A., Etxebarria, I., & Cruz, S. (2011). Emotional differences between women with different types of eating disorders. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, *11*(1), 1–11.
- Pascual, R., & Zamora-León, S. P. (2007). Effects of neonatal maternal deprivation and postweaning environmental complexity on dendritic morphology of prefrontal pyramidal neurons in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *67*(4), 471–9.
- Paul, T., Schroeter, K., Dahme, B., & Nutzinger, D. O. (2002). Self-injurious behavior in women with eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(3), 408–11.
- Pena-Garijo, J., Ruipérez-Rodríguez, M. A., & Barros-Loscertales, A. (2010). The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (II). *Revista de Neurologia*, *50*(9), 541–550.
- Peñas-Lledó, E. M., Loeb, K. L., Martin, L., & Fan, J. (2007). Anterior cingulate activity in bulimia nervosa: a fMRI case study. *Eating and Weight Disorders : EWD*, *12*(4), e78–82.
- Peñas-Lledó, E., Vaz, F. J., Ramos, M. I., & Waller, G. (2002). Impulsive behaviors in bulimic patients: relation to general psychopathology. *The International Journal of Eating Disorders*, *32*(1), 98–102. doi:10.1002/eat.10039
- Peñas-Lledó, E., Vaz Leal, F. J., & Waller, G. (2002). Excessive exercise in anorexia nervosa and bulimia nervosa: relation to eating characteristics and general psychopathology. *The International Journal of Eating Disorders*, *31*(4), 370–5. doi:10.1002/eat.10042
- Penza, K. M., Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2003). Neurobiological effects of childhood abuse: implications for the pathophysiology of depression and anxiety. *Archives of Women's Mental Health*, *6*(1), 15–22. doi:10.1007/s00737-002-0159-x
- Perez, M., Joiner, T. E., & Lewinsohn, P. M. (2004). Is major depressive disorder or dysthymia more strongly associated with bulimia nervosa? *The International Journal of Eating Disorders*, *36*(1), 55–61. doi:10.1002/eat.20020
- Perry, B. D., Pollard, R. A., Blaichley, T. O. I. L., & Baker, W. L. (1995). Childhood Trauma , the Neurobiology of Adaptation , and “ Use-dependent ” Development of the Brain : How “ States ” Become “ Traits .” *Infant Mental Health Journal*, *16*(4), 271–291.
- Petrovic, P., Petersson, K. M., Ghatan, P. H., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (2000). Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain*, *85*(1-2), 19–30.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, *16*(2), 331–48.

- Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C., & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 4(4), 437–41. doi:10.1038/86110
- Phillipou, A., Rossell, S. L., & Castle, D. J. (2014). The neurobiology of anorexia nervosa: A systematic review. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(2), 128–52.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54(5), 504–14.
- Pietrini, F., Castellini, G., Ricca, V., Polito, C., Pupi, A., & Faravelli, C. (2011). Functional neuroimaging in anorexia nervosa: a clinical approach. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 26(3), 176–82.
- Pike, K. M. (1998). Long-term course of anorexia nervosa: response, relapse, remission, and recovery. *Clinical Psychology Review*, 18(4), 447–75.
- Pike, K. M., Hilbert, A., Wilfley, D. E., Fairburn, C. G., Dohm, F.-A., Walsh, B. T., & Striegel-Moore, R. (2008). Toward an understanding of risk factors for anorexia nervosa: a case-control study. *Psychological Medicine*, 38(10), 1443–53. doi:10.1017/S0033291707002310
- Piran, N., Lerner, P., Garfinkel, P. E., Kennedy, S. H., & Brouillette, C. (1988). Personality disorders in anorexic patients. *International Journal of Eating Disorders*, 7(5), 589–599.
- Pitman, R. K., Green, R. C., Jenike, M. A., & Mesulam, M. M. (1987). Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 144(9), 1166–71.
- Polivy, J., & Herman, C. P. (2002). Causes of eating disorders. *Annual Review of Psychology*, 53, 187–213. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135103
- Pollatos, O., Herbert, B. M., Schandry, R., & Gramann, K. (2008a). Impaired central processing of emotional faces in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 70(6), 701–8.
- Pollatos, O., Herbert, B. M., Schandry, R., & Gramann, K. (2008b). Impaired central processing of emotional faces in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 70(6), 701–8.
- Pollice, C., Kaye, W. H., Greeno, C. G., & Weltzin, T. E. (1997). Relationship of depression, anxiety, and obsessiveness to state of illness in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 21(4), 367–76.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1989). The Attention System of the Human Brain.

- Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M. L., Lazeyras, F., & Vuilleumier, P. (2006). Neural systems for orienting attention to the location of threat signals: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, *31*(2), 920–33. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.034
- Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelien, W., ... Stern, E. (2005). Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, *57*(5), 464–73.
- Purcell, E., Torrey, H., & Pound, R. (1946). Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, *69*(1-2), 37–38. doi:10.1103/PhysRev.69.37
- Puri, B. K., Lewis, H. J., Saeed, N., & Davey, N. J. (1999). Volumetric change of the lateral ventricles in the human brain following glucose loading. *Experimental Physiology*, *84*(1), 223–6.
- Quinton, S., Wagner, H.L. (2005). Alexithymia, ambivalence over emotional expression, and eating attitudes. *Personality and Individual Differences*, *38*(5), 1163–1173.
- Radley, J. J., Rocher, A. B., Miller, M., Janssen, W. G. M., Liston, C., Hof, P. R., ... Morrison, J. H. (2006). Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *16*(3), 313–20. doi:10.1093/cercor/bhi104
- Ramacciotti, C. E., Coli, E., Passaglia, C., Lacorte, M., Pea, E., & Dell'Osso, L. (2000). Binge eating disorder: prevalence and psychopathological features in a clinical sample of obese people in Italy. *Psychiatry Research*, *94*(2), 131–8.
- Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B., ... Bouchard, C. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *14*(4), 529–644. doi:10.1038/oby.2006.71
- Råstam, M., Bjure, J., Vestergren, E., Uvebrant, P., Gillberg, I. C., Wentz, E., & Gillberg, C. (2001). Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *43*(4), 239–42.
- Råstam, M., Gillberg, C., & Wentz, E. (2003). Outcome of teenage-onset anorexia nervosa in a Swedish community-based sample. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *12 Suppl 1*, I78–90. doi:10.1007/s00787-003-1111-y
- Rauch, S. L., Shin, L. M., Dougherty, D. D., Alpert, N. M., Orr, S. P., Lasko, M., ... Pitman, R. K. (1999). Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *91*(1), 1–10. doi:10.1016/S0925-4927(99)00020-7
- Rayworth, B. B., Wise, L. A., & Harlow, B. L. (2004). Childhood abuse and risk of eating disorders in women. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *15*(3), 271–8.

- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F., & Acker, J. D. (2003). Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *24*(9), 1849–56.
- Ricca, V., Mannucci, E., Moretti, S., Di Bernardo, M., Zucchi, T., Cabras, P. L., & Rotella, C. M. (2000). Screening for binge eating disorder in obese outpatients. *Comprehensive Psychiatry*, *41*(2), 111–5.
- Richmond, B. J., Liu, Z., & Shidara, M. (2003). Neuroscience. Predicting future rewards. *Science (New York, N.Y.)*, *301*(5630), 179–80. doi:10.1126/science.1087383
- Riffkin, J., Yücel, M., Maruff, P., Wood, S. J., Soulsby, B., Olver, J., ... Pantelis, C. (2005). A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *138*(2), 99–113.
- Roberts NA, Tsai JL, A. C. J. (2007). *Emotion elicitation using dyadic interaction tasks. Handbook of emotion elicitation and assessment.* Oxford University Press, USA.
- Rodríguez, S., Mata, J. L., & Moreno, S. (2007). Psicofisiología del ansia por la comida y la bulimia nerviosa. *Clínica Y Salud*, *18*(1), 99–118.
- Rolls, E. T. (2000). The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 284–294.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*(1), 11–29.
- Rolls, E. T. (2006). Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *361*(1471), 1123–36.
- Romans, S. E., Gendall, K. A., Martin, J. L., & Mullen, P. E. (2001). Child sexual abuse and later disordered eating: a New Zealand epidemiological study. *The International Journal of Eating Disorders*, *29*(4), 380–92.
- Rosen, H. J., & Levenson, R. W. (2009). The emotional brain: combining insights from patients and basic science. *Neurocase*, *15*(3), 173–81. doi:10.1080/13554790902796787
- Rosenvinge, J. H., & Mouland, S. O. (1990). Outcome and prognosis of anorexia nervosa. A retrospective study of 41 subjects. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *156*, 92–7.
- Ruiz-Lázaro, P. (2002). Epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria en España. 3º Congreso Virtual de Psiquiatría. Retrieved April 01, 2014, from [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc\\_trastor\\_cond\\_alim\\_aatrm-09.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_trastor_cond_alim_aatrm-09.pdf)

- Russell, G. (1979). Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 9(3), 429–48.
- Russell, T. A., Schmidt, U., Doherty, L., Young, V., & Tchanturia, K. (2009). Aspects of social cognition in anorexia nervosa: affective and cognitive theory of mind. *Psychiatry Research*, 168(3), 181–5. doi:10.1016/j.psychres.2008.10.028
- Ruth, O. (2013). DSM 5 major changes from DSM IV: Neurocognitive disorders.
- Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Fitzsimmons, J. R., & Lang, P. J. (2005). Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *NeuroImage*, 24(4), 1265–1270. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.015
- Sachdev, P., Mondraty, N., Wen, W., & Gulliford, K. (2008). Brains of anorexia nervosa patients process self-images differently from non-self-images: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 46(8), 2161–8.
- Sagardoy, R. C., Solórzano, G., Morales, C., Kassem, M. S., & Codesal, R. (2014). Procesamiento emocional en pacientes TCA adultas vs. adolescentes. Reconocimiento y regulación emocional. *Clínica Y Salud*, 25(1), 19–37.
- Santonastaso, P., Friederici, S., & Favaro, A. (1999). Full and partial syndromes in eating disorders: A 1-year prospective study of risk factors among female students. *Psychopathology*, 32(1), 50–6.
- Saxena, S., Bota, R.G., Brody, A.L. (2001). Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Seminars in clinical neuropsychiatry*. 6(2), 82-101.
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (35), 26–37.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563–86.
- Schaaf, K. K., & McCanne, T. R. (1994). Childhood abuse, body image disturbance, and eating disorders. *Child Abuse & Neglect*, 18(8), 607–15.
- Schalling D, Edman G, Asberg M. Biological basis of sensation seeking, impulsivity and anxiety. In: Zuckerman M, editor. Impulsive cognitive style and inability to tolerate boredom. Hillsdale, NJ: Earlbaum; 1983. p 123-45
- Schmahl, C., & Bremner, J. D. (2006). Neuroimaging in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 40(5), 419–27. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.08.011

- Schmahl, C. G., Vermetten, E., Elzinga, B. M., & Douglas Bremner, J. (2003). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, *122*(3), 193–8.
- Schmidt, U., Jiwany, A., & Treasure, J. (1993). A controlled study of alexithymia in eating disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *34*(1), 54–8.
- Schmidt, U., Tiller, J., Blanchard, M., Andrews, B., & Treasure, J. (1997). Is there a specific trauma precipitating anorexia nervosa? *Psychological Medicine*, *27*(3), 523–30.
- Schmidt, U., & Treasure, J. (2006). Anorexia nervosa: valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, *45*(Pt 3), 343–66.
- Schore, A. N. (2009). The experience-dependent maturation of a regulatory system in the orbital prefrontal cortex and the origin of developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, *8*(01), 59. doi:10.1017/S095457940006970
- Schreiber, L. R. N., Grant, J. E., & Odlaug, B. L. (2012). Emotion regulation and impulsivity in young adults. *Journal of Psychiatric Research*, *46*(5), 651–8.
- Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(2), 139–147.
- Schwartz, M. S. D., Galperin, L., Gleiser, K. (2009). Attachment as a mediator of Eating Disorder: Implications for treatment. En: [http://www.castlewoodtc.com/wp-content/uploads/2011/07/attachment\\_as\\_a\\_mediator.pdf](http://www.castlewoodtc.com/wp-content/uploads/2011/07/attachment_as_a_mediator.pdf)
- Seeger, G., Braus, D. F., Ruf, M., Goldberger, U., & Schmidt, M. H. (2002). Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa -a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, *326*(1), 25–8.
- Sein, P., Searson, S., Nicol, A.R., Hall, K., (1981). Anorexia nervosa and pseudo-atrophy of the brain. *The British Journal of Psychiatry*, *139*, 257-8.
- Sevy, S., Hassoun, Y., Bechara, A., Yechiam, E., Napolitano, B., Burdick, K., ... Malhotra, A. (2006). Emotion-based decision-making in healthy subjects: short-term effects of reducing dopamine levels. *Psychopharmacology*, *188*(2), 228–35. doi:10.1007/s00213-006-0450-z
- Shedlack, K. J., Lee, E. K., Radtke, R. A., Friedman, A. H., Crain, B. J., Boyko, O., & Krishnan, K. R. (1994). Ipsilateral subcortical atrophy associated with temporal lobectomy. *Psychiatry Research*, *54*(3), 295–304.

- Shulman, G. L., Corbetta, M., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Fiez, J. A., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1997). Top-down modulation of early sensory cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 7(3), 193–206.
- Siegel, D. J. (2010). *The Mindful Therapist: A Clinician's Guide to Mindsight and Neural Integration*. (W. W. N. & C. Ltd, Ed.). New York.
- Silbersweig, D., Clarkin, J. F., Goldstein, M., Kernberg, O. F., Tuescher, O., Levy, K. N., ... Stern, E. (2007). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1832–41.
- Sim, L. (2002). Emotion regulation in adolescent females with bulimia nervosa: an information processing perspective. *Electronic Theses and Dissertations*.
- Sim, L., & Zeman, J. (2004). Emotion awareness and identification skills in adolescent girls with bulimia nervosa. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 33(4), 760–71.
- Sim, L., & Zeman, J. (2006). The Contribution of Emotion Regulation to Body Dissatisfaction and Disordered Eating in Early Adolescent Girls. *Journal of Youth and Adolescence*, 35(2), 207–216. doi:10.1007/s10964-005-9003-8
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 105–30. doi:10.1196/annals.1441.030
- Skodol, A. E., Oldham, J. M., Hyler, S. E., Kellman, H. D., Doidge, N., & Davies, M. (1993). Comorbidity of DSM-III-R eating disorders and personality disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 14(4), 403–16.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S208–19.
- Smolak, L., Levine, M. P., & Sullins, E. (1990). Are child sexual experiences related to eating-disordered attitudes and behaviors in a college sample? *International Journal of Eating Disorders*, 9(2), 167–178.
- Smolak, L., & Murnen, S. K. (2002). A meta-analytic examination of the relationship between child sexual abuse and eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 31(2), 136–50.
- Smyth, J. M., Heron, K. E., Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., & Thompson, K. M. (2008). The influence of reported trauma and adverse events on eating disturbance in young adults. *The International Journal of Eating Disorders*, 41(3), 195–202. doi:10.1002/eat.20490
- Smyth, J. M., Wonderlich, S. A., Heron, K. E., Sliwinski, M. J., Crosby, R. D., Mitchell, J. E., & Engel, S. G. (2007). Daily and momentary mood and stress are associated with binge

- eating and vomiting in bulimia nervosa patients in the natural environment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(4), 629–38. doi:10.1037/0022-006X.75.4.629
- Sohlberg, S., & Strober, M. (1994). Personality in Anorexia nervosa: an update and a theoretical integration. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 378, 1–15.
- Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J., Kelly, T. M., & Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 123(3), 153–163. doi:10.1016/S0925-4927(03)00064-7
- 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. doi:10.1080/09638230500347541
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 624–9.
- Spitzer, R. L., Yanovski, S., Wadden, T., Wing, R., Marcus, M. D., Stunkard, A., ... Horne, R. L. (1993). Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *The International Journal of Eating Disorders*, 13(2), 137–53.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., & Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, 265(1409), 1927–31. doi:10.1098/rspb.1998.0522
- Stahl, S. M. (2008). Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. In C. U. Press (Ed.), *Mens Sana Monographs* (Third Edit., Vol. 8, pp. 756–762). Medknow Publications. doi:10.4103/0973-1229.58825
- Stanley, M., Virgilio, J., & Gershon, S. (1982). Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science (New York, N.Y.)*, 216(4552), 1337–9.
- Steiger, H., Gauvin, L., Israël, M., Kin, N. M., Young, S. N., & Roussin, J. (2004). Serotonin function, personality-trait variations, and childhood abuse in women with bulimia-spectrum eating disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(6), 830–7.
- Steiger, H., Gauvin, L., Israël, M., Koerner, N., Ng Ying Kin, N. M., Paris, J., & Young, S. N. (2001). Association of serotonin and cortisol indices with childhood abuse in bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 837–43.
- Steiger, H., & Zanko, M. (1990). Sexual Traumata Among Eating-Disordered, Psychiatric, and Normal Female Groups: Comparison of Prevalences and Defense Styles. *Journal of Interpersonal Violence*, 5(1), 74–86. doi:10.1177/088626090005001006

- Stein, D. J., & Lochner, C. (2006). Obsessive-compulsive spectrum disorders: a multidimensional approach. *The Psychiatric Clinics of North America*, 29(2), 343–51.
- Stein, D., Kaye, W. H., Matsunaga, H., Orbach, I., Har-Even, D., Frank, G., ... Rao, R. (2002). Eating-related concerns, mood, and personality traits in recovered bulimia nervosa subjects: a replication study. *The International Journal of Eating Disorders*, 32(2), 225–9.
- Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., & Paulus, M. P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 164(2), 318–27. doi:10.1176/appi.ajp.164.2.318
- Steiner, H., & Lock, J. (1998). Anorexia nervosa and bulimia nervosa in children and adolescents: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(4), 352–9. doi:10.1097/00004583-199804000-00011
- Steinhausen, H.-C. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *The American Journal of Psychiatry*, 159(8), 1284–93.
- Stice, E. (2002). Risk and maintenance factors for eating pathology: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 128(5), 825–48.
- Stice, E., Presnell, K., Shaw, H., & Rohde, P. (2005). Psychological and behavioral risk factors for obesity onset in adolescent girls: a prospective study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(2), 195–202. doi:10.1037/0022-006X.73.2.195
- Stice, E., Shaw, H., & Nemeroff, C. (1998). Dual pathway model of bulimia nervosa : Longitudinal support for dietary restraint and affect-regulation mechanisms. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 17(2), 129–149.
- Strober, M. (1980). Personality and symptomatological features in young, nonchronic anorexia nervosa patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 24(6), 353–9.
- Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., & Kaye, W. (2000). Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *The American Journal of Psychiatry*, 157(3), 393–401.
- Strober, M., Freeman, R., & Morrell, W. (1997). The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. *The International Journal of Eating Disorders*, 22(4), 339–60.
- Stuart, S., Simons, A. D., Thase, M. E., & Pilkonis, P. (1992). Are personality assessments valid in acute major depression? *Journal of Affective Disorders*, 24(4), 281–289.
- Sunaert, S., Dymarkowski, S., Van Oostende, S., Van Hecke, P., Wilms, G., & Marchal, G. (1998). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) visualises the brain at work. *Acta Neurologica Belgica*, 98(1), 8–16.

- Sutton, S. K., Davidson, R. J., Donzella, B., Irwin, W., & Dotts, D. A. (1997). Manipulating affective state using extended picture presentations. *Psychophysiology*, *34*(2), 217–26.
- Swayze, V. W., Andersen, A., Arndt, S., Rajarethinam, R., Fleming, F., Sato, Y., & Andreasen, N. C. (1996). Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychological Medicine*, *26*(2), 381–90.
- Swayze, V. W., Andersen, A. E., Andreasen, N. C., Arndt, S., Sato, Y., & Ziebell, S. (2003). Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *The International Journal of Eating Disorders*, *33*(1), 33–44.
- Swedo, S. E., Schapiro, M. B., Grady, C. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Kumar, A., ... Rapoport, J. L. (1989). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *46*(6), 518–23.
- Takano, A., Shiga, T., Kitagawa, N., Koyama, T., Katoh, C., Tsukamoto, E., & Tamaki, N. (2001). Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with I-123-IMP SPECT. *Psychiatry Research*, *107*(1), 45–50.
- Taylor, G. J., Bagby, R. M., & Parker, J. D. (1997). *Disorders of affect regulation: alexithymia in medical and psychiatric illness*. (C. U. Press, Ed.) Cambridge University Press.
- Taylor, G. J., Michael Bagby, R., & Parker, J. D. A. (1991). The Alexithymia Construct: A Potential Paradigm for Psychosomatic Medicine. *Psychosomatics*, *32*(2), 153–164.
- Taylor, G. J., Parker, J. D. A., Bagby, R. M., & Bourke, M. P. (1996). Relationships between alexithymia and psychological characteristics associated with eating disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, *41*(6), 561–568. doi:10.1016/S0022-3999(96)00224-3
- Taylor, G. J., Parker, J. D., Bagby, R. M., & Bourke, M. P. (1996). Relationships between alexithymia and psychological characteristics associated with eating disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, *41*(6), 561–8.
- Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., ... Morris, R. (2012). Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PloS One*, *7*(1), e28331. doi:10.1371/journal.pone.0028331
- Tchanturia, K., Serpell, L., Troop, N., & Treasure, J. (2001). Perceptual illusions in eating disorders: rigid and fluctuating styles. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *32*(3), 107–15.
- Tejado, L. D. A., Ruiz, R. M., Trebbau, H., Diaz-Marsá, M., & Perera, J. L. C. (2010). Functional magnetic resonance studies in eating behavior disorders. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *38*(3), 183–8.

- Tejado, L. D. A., Ruiz, R. M., Trebbau, H., & Perera, J. L. C. (2010). Estudios de resonancia magnética funcional en los trastornos de la conducta alimentaria. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 38(3), 183–188.
- Thompson, R. A. (1994). Emotion regulation: a theme in search of definition. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2-3), 25–52.
- Thut, G., Schultz, W., Roelcke, U., Nienhusmeier, M., Missimer, J., Maguire, R. P., & Leenders, K. L. (1997). Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport*, 8(5), 1225–8.
- Tiller, J. M., Sloane, G., Schmidt, U., Troop, N., Power, M., & Treasure, J. L. (1997). Social support in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 21(1), 31–8.
- Timón-Reina, S., Martínez-Tomás, R., Rincón-Zamorano, M., García-Sáiz, T., Díaz-López, E., & Molina-Ruiz, R. (2013). SBRS: Bridging the Gap between Biomedical Research and Clinical Practice. *Natural and Artificial Models in Computation and Biology*, 7930, 191–200.
- Tomoda, A., Suzuki, H., Rabi, K., Sheu, Y.-S., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2009). Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *NeuroImage*, 47 Suppl 2, T66–71. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.005
- Toro, J. (1996). *El cuerpo como delito: Anorexia, bulimia, cultura y sociedad*. (Ariel, Ed.). Barcelona.
- Tozzi, F., Aggen, S. H., Neale, B. M., Anderson, C. B., Mazzeo, S. E., Neale, M. C., & Bulik, C. M. (2004). The structure of perfectionism: a twin study. *Behavior Genetics*, 34(5), 483–94.
- Tozzi, F., Thornton, L. M., Klump, K. L., Fichter, M. M., Halmi, K. A., Kaplan, A. S., ... Kaye, W. H. (2005). Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *The American Journal of Psychiatry*, 162(4), 732–40. doi:10.1176/appi.ajp.162.4.732
- Treasure, J. (2012). Emotion in eating disorders. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 20(6), 429–30. doi:10.1002/erv.2211
- Treasure, J., & D.A, C. (2001). The spectrum of Eating Disorders in Humans. *Disorders of Eating Behaviour and Body Comporsition*, 19–49. doi:10.1007/978-94-015-9662-6
- Treasure, J. L. (2007). Getting beneath the phenotype of anorexia nervosa: the search for viable endophenotypes and genotypes. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 52(4), 212–9.

- Trebbau López, H., Molina-Ruiz, R., Reyes Molón, L., & Díaz-Marsá, M. (2011). Cholecystokinin in the Pathogenesis of Bulimia Nervosa. *International Journal of Clinical Medicine*, 2(4), 509–515.
- Tremblay, L. K., Naranjo, C. A., Graham, S. J., Herrmann, N., Mayberg, H. S., Hevenor, S., & Busto, U. E. (2005). Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Archives of General Psychiatry*, 62(11), 1228–36. doi:10.1001/archpsyc.62.11.1228
- Troop, N. A., Treasure, J. L., & Serpell, L. (2002). A further exploration of disgust in eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 10(3), 218–226. doi:10.1002/erv.444
- Uher, R., Murphy, T., Friederich, H.-C., Dalglish, T., Brammer, M. J., Giampietro, V., ... Treasure, J. (2005). Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women. *Biological Psychiatry*, 58(12), 990–7.
- Ursu, S., Stenger, V. A., Shear, M. K., Jones, M. R., & Carter, C. S. (2003). Obsessive-Compulsive Disorder. From Functional Magnetic Resonance Imaging. *Psychological Science*, 14(4), 347–353. doi:10.1111/1467-9280.24411
- Utter, A. a., & Basso, M. a. (2008). The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 333–42.
- Van den Eynde, F., & Treasure, J. (2009). Neuroimaging in eating disorders and obesity: implications for research. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(1), 95–115.
- Van Harmelen, A.-L., van Tol, M.-J., van der Wee, N. J. A., Veltman, D. J., Aleman, A., Spinhoven, P., ... Elzinga, B. M. (2010). Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biological Psychiatry*, 68(9), 832–8.
- Van Kuyck, K., Gérard, N., Van Laere, K., Casteels, C., Pieters, G., Gabriëls, L., & Nuttin, B. (2009). Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: evidence from functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatric Research*, 43(14), 1133–45.
- Van Lancker Sidsis, D., Pachana, N., Cummings, J. L., & Sidsis, J. J. (2006). Dysprosodic speech following basal ganglia insult: toward a conceptual framework for the study of the cerebral representation of prosody. *Brain and Language*, 97(2), 135–53.
- Vanderlinden, J., & Vandereycken, W. (1997). *Trauma, Dissociation, and Impulse Dyscontrol in Eating Disorders*. (Brunner, Ed.). Philadelphia
- Vargas, M. L., Lahera, G., Silanes, C. L. De, & Tirapu, J. (2011). Proyecto de la sección de neurociencia clínica en la AEN. *Revista de La Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 31, 589–597.

- Verkes, R. J., Pijl, H., Meinders, A. E., & Van Kempen, G. M. (1996). Borderline personality, impulsiveness, and platelet monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior. *Biological Psychiatry, 40*(3), 173–80. doi:10.1016/0006-3223(95)00384-3
- Vervaeke, M., van Heeringen, C., & Audenaert, K. (2004). Personality-related characteristics in restricting versus binge and purging eating disordered patients. *Comprehensive Psychiatry, 45*(1), 37–43. doi:10.1016/j.comppsy.2003.09.008
- Vitousek, K., & Manke, F. (1994). Personality variables and disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Abnormal Psychology, 103*(1), 137–47.
- Vize, C. M., & Cooper, P. J. (1995). Sexual abuse in patients with eating disorder, patients with depression, and normal controls. A comparative study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 167*(1), 80–5.
- Vocks, S., Busch, M., Grönemeyer, D., Schulte, D., Herpertz, S., & Suchan, B. (2010). Neural correlates of viewing photographs of one's own body and another woman's body in anorexia and bulimia nervosa: an fMRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN, 35*(3), 163–76.
- Vocks, S., Busch, M., Schulte, D., Grönemeyer, D., Herpertz, S., & Suchan, B. (2010). Effects of body image therapy on the activation of the extrastriate body area in anorexia nervosa: an fMRI study. *Psychiatry Research, 183*(2), 114–8.
- Vocks, S., Herpertz, S., Rosenberger, C., Senf, W., & Gizewski, E. R. (2011). Effects of gustatory stimulation on brain activity during hunger and satiety in females with restricting-type anorexia nervosa: an fMRI study. *Journal of Psychiatric Research, 45*(3), 395–403.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A.-R., ... Wong, C. (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 26*(24), 6583–8. doi:10.1523/JNEUROSCI.1544-06.2006
- Wade, T. D., & Bulik, C. M. (2007). Shared genetic and environmental risk factors between undue influence of body shape and weight on self-evaluation and dimensions of perfectionism. *Psychological Medicine, 37*(5), 635–44. doi:10.1017/S0033291706009603
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron, 59*(6), 1037–50. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.006
- Wagner, A., Barbarich-Marsteller, N. C., Frank, G. K., Bailer, U. F., Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., ... Kaye, W. H. (2006). Personality traits after recovery from eating disorders: do subtypes differ? *The International Journal of Eating Disorders, 39*(4), 276–84.

- Wagner, A., Matthias, R., Dieter, B., & Schmidt, M. (2003). Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa. *NeuroReport*, *14*(17), 2193–2197.
- Waller, G. (1992). Sexual abuse and the severity of bulimic symptoms. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *161*, 90–3.
- Waller, G. (1993). Sexual abuse and eating disorders. Borderline personality disorder as a mediating factor? *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *162*, 771–5.
- Waller, G. (1994). Childhood sexual abuse and borderline personality disorder in the eating disorders. *Child Abuse & Neglect*, *18*(1), 97–101.
- Waller, G., Babbs, M., Milligan, R., Meyer, C., Ohanian, V., & Leung, N. (2003). Anger and core beliefs in the eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, *34*(1), 118–24.
- Waller, G., Babbs, M., Wright, F., Potterton, C., Meyer, C., & Leung, N. (2003). Somatoform dissociation in eating-disordered patients. *Behaviour Research and Therapy*, *41*(5), 619–27.
- Waller, G., Halek, C., & Crisp, A. H. (1993). Sexual abuse as a factor in anorexia nervosa: evidence from two separate case series. *Journal of Psychosomatic Research*, *37*(8), 873–9.
- Wallin, D. J. (2007). *Attachment in Psychotherapy*. (T. G. Press, Ed.).
- Walterfang, M., Looi, J. C. L., Styner, M., Walker, R. H., Danek, A., Niethammer, M., ... Velakoulis, D. (2011). Shape alterations in the striatum in chorea-acanthocytosis. *Psychiatry Research*, *192*(1), 29–36. doi:10.1016/j.psychres.2010.10.006
- Wang, G.-J., Geliebter, A., Volkow, N. D., Telang, F. W., Logan, J., Jayne, M. C., ... Fowler, J. S. (2011). Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *19*(8), 1601–8. doi:10.1038/oby.2011.27
- Ward, A., Ramsay, R., & Treasure, J. (2000). Attachment research in eating disorders. *British Journal of Medical Psychology*, *73*(1), 35–51. doi:10.1348/000711200160282
- Waters, A., Hill, A., & Waller, G. (2001). Bulimics' responses to food cravings: is binge-eating a product of hunger or emotional state? *Behaviour Research and Therapy*, *39*(8), 877–86.
- Waxman, S. E. (2009). A systematic review of impulsivity in eating disorders. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, *17*(6), 408–25.
- Welch, S. L., & Fairburn, C. G. (1994). Sexual abuse and bulimia nervosa: three integrated case control comparisons. *The American Journal of Psychiatry*, *151*(3), 402–7.

- Welch, S. L., & Fairburn, C. G. (1996). Impulsivity or comorbidity in bulimia nervosa. A controlled study of deliberate self-harm and alcohol and drug misuse in a community sample. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *169*(4), 451–8.
- Wessing, I., Fürniss, T., Zwitterlood, P., Dobel, C., & Junghöfer, M. (2011). Early emotion discrimination in 8- to 10-year-old children: magnetoencephalographic correlates. *Biological Psychology*, *88*(2-3), 161–9. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.07.004
- Wiederman, M. W., & Pryor, T. (1996). Substance use and impulsive behaviors among adolescents with eating disorders. *Addictive Behaviors*, *21*(2), 269–272.
- Wijbrand Hoek, H., Treasure, J. ., & Katzman, M. L. (1998). *Neurobiology in the Treatment of Eating Disorders*. (Wiley, Ed.). Salisbury, UK.
- Williamson, D. A., White, M. A., York-Crowe, E., & Stewart, T. M. (2004). Cognitive-behavioral theories of eating disorders. *Behavior Modification*, *28*(6), 711–38.
- Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., Mitchell, J. E., & Engel, S. G. (2007). Testing the validity of eating disorder diagnoses. *The International Journal of Eating Disorders*, *40 Suppl*, S40–5. doi:10.1002/eat.20437
- Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., Mitchell, J. E., Roberts, J. A., Haseltine, B., DeMuth, G., & Thompson, K. M. (2000). Relationship of childhood sexual abuse and eating disturbance in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*(10), 1277–83.
- Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., Mitchell, J. E., Thompson, K. M., Redlin, J., Demuth, G., ... Haseltine, B. (2001). Eating disturbance and sexual trauma in childhood and adulthood. *The International Journal of Eating Disorders*, *30*(4), 401–12.
- Wonderlich, S. A., Fullerton, D., Swift, W. J., & Klein, M. H. (1994). Five-year outcome from eating disorders: relevance of personality disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, *15*(3), 233–43.
- Wonderlich, S. A., Joiner, T. E., Keel, P. K., Williamson, D. A., & Crosby, R. D. (2007). Eating disorder diagnoses: empirical approaches to classification. *The American Psychologist*, *62*(3), 167–80. doi:10.1037/0003-066X.62.3.167
- Wonderlich, S. A., Lilienfeld, L. R., Riso, L. P., Engel, S., & Mitchell, J. E. (2005). Personality and anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, *37 Suppl*, S68–71; discussion S87–9. doi:10.1002/eat.20120
- Wonderlich, S. A., Rosenfeldt, S., Crosby, R. D., Mitchell, J. E., Engel, S. G., Smyth, J., & Miltenberger, R. (2007). The effects of childhood trauma on daily mood lability and comorbid psychopathology in bulimia nervosa. *Journal of Traumatic Stress*, *20*(1), 77–87.

- Wonderlich, S. A., & Swift, W. J. (1990). Perceptions of parental relationships in the eating disorders: the relevance of depressed mood. *Journal of Abnormal Psychology, 99*(4), 353–60.
- Wonderlich, S. A., Wilsnack, R. W., Wilsnack, S. C., & Harris, T. R. (1996). Childhood sexual abuse and bulimic behavior in a nationally representative sample. *American Journal of Public Health, 86*(8), 1082–6.
- Wonderlich, S., Klein, M. H., & Council, J. R. (1996). Relationship of social perceptions and self-concept in bulimia nervosa. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64*(6), 1231–7.
- Wonderlich, S., Ukestad, L., & Perzacki, R. (1994). Perceptions of nonshared childhood environment in bulimia nervosa. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 33*(5), 740–7. doi:10.1097/00004583-199406000-00015
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., ... Smith, S. M. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage, 45*(1 Suppl), S173–86.
- Yager, J., Landsverk, J., Edelstein, C. K., & Hyler, S. E. (1989). Screening for Axis II personality disorders in women with bulimic eating disorders. *Psychosomatics, 30*(3), 255–62.
- Yates, A. (1989). Current perspectives on the eating disorders: I. History, psychological and biological aspects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 28*(6), 813–28. doi:10.1097/00004583-198911000-00001
- Yinon, Y., & Landau, M. O. (1987). On the reinforcing value of helping behavior in a positive mood. *Motivation and Emotion, 11*(1), 83–93. doi:10.1007/BF00992215
- Young, E. A., Abelson, J. L., Curtis, G. C., & Nesse, R. M. (1997). Childhood adversity and vulnerability to mood and anxiety disorders. *Depression and Anxiety, 5*(2), 66–72.
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Pope, H. G., Hudson, J. I., Yurgelun-Todd, D., & Cicchetti, C. J. (1990). Axis II comorbidity of normal-weight bulimia. *Comprehensive Psychiatry, 31*(1), 20–24. doi:10.1016/0010-440X(90)90050-3
- Zanarini, M. C., Williams, A. A., Lewis, R. E., Reich, R. B., Vera, S. C., Marino, M. F., ... Frankenburg, F. R. (1997). Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry, 154*(8), 1101–6.
- Zimmerman, M., Pfohl, B., Coryell, W. H., Corenthal, C., & Stangl, D. (1991). Major depression and personality disorder. *Journal of Affective Disorders, 22*(4), 199–210.

- Zonnevjlle-Bender, M. J. S., van Goozen, S. H. M., Cohen-Kettenis, P. T., van Elburg, A., van Engeland, H., & Zonnevjlle-Bendek. (2002). Do adolescent anorexia nervosa patients have deficits in emotional functioning? *European Child & Adolescent Psychiatry, 11*(1), 38–42.
- Zucker, N. L., Losh, M., Bulik, C. M., LaBar, K. S., Piven, J., & Pelphrey, K. a. (2007a). Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychological Bulletin, 133*(6), 976–1006.
- Zucker, N. L., Losh, M., Bulik, C. M., LaBar, K. S., Piven, J., & Pelphrey, K. a. (2007b). Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychological Bulletin, 133*(6), 976–1006.
- Zysset, S., Huber, O., Ferstl, E., & von Cramon, D. Y. (2002). The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *NeuroImage, 15*(4), 983–91.