

Tesis doctoral

**Fobias específicas a pequeños animales: un estudio con neuroimagen.**

Doctorando: Francisco Luis Rivero Pérez

Director: Wenceslao Peñate Castro.

Co-director: Moisés Betancort Montesinos.

Facultad de Psicología

Universidad de La Laguna

2017

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Los doctores Wenceslao Peñate Castro y Moisés Betancort Montesinos, profesores de la Universidad de la Universidad de La Laguna, y directores de la tesis doctoral "Fobias específicas a pequeños animales: un estudio con neuroimagen", realizada por D. Francisco Luis Rivero Pérez,

INFORMAN

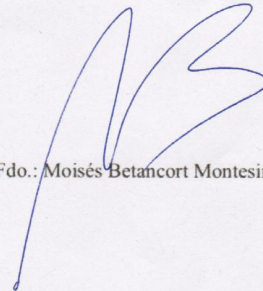
Que dicha tesis doctoral reúne las condiciones de calidad, originalidad y rigor científico necesarias para su defensa pública, según establece la legislación vigente para aspirar al grado de doctor.

En La Laguna, a 21 de junio de 2017.

Los Directores:



Fdo.: Wenceslao Peñate Castro



Fdo.: Moisés Betancort Montesinos

Facultad de Psicología. Campus de Guajara. 38200-La Laguna. Tenerife. Tel: 922317473

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por:	Fecha:
FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## Agradecimientos

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores, el Dr. Wenceslao Peñate y el Dr. Moisés Betancort, por su insistencia durante años para emprender este proyecto. Especialmente quiero agradecer la libertad para desarrollar mi trabajo y su supervisión que, en mi caso particular, me ayudó a poner los pies en la tierra.

No me puedo olvidar del Dr. Miguel Ángel Castellano, quien me abrió las puertas a la neurociencia hace más de dos décadas, permitiendo que trabajara a su lado a diario cuando yo sólo era un alumno. También el Dr. Manuel Carreiras, por quien entré en el mundo de la neuroimagen cuando todo estaba comenzando. Además, agradecer al Dr. José Luis González, pues nunca ha faltado un café bien cargado de ciencia. Al Dr. Horacio Barber, por tu amistad incondicional y apoyo. A D. José María Pérez, técnico de resonancia, por aunar profesionalidad y buen humor en tantas horas de trabajo. Al equipo humano del SEGAI por hacer todo más fácil. Por último, pero permítanme que sea un agradecimiento especial, al Dr. Cristo Santana, allá donde estés te reirás pues te has salido con la tuya y aquí estoy con la tesis, te extraño.

A mis padres, Juan y Tina, por enseñarme que caminar sólo es poner un pie delante del otro. Papá, siento no haber hecho esto antes de que te fueras.

Por último, pero son los primeros, a Sara, Alba y Luis, sin ustedes esto no hubiera sido posible. Somos un equipo acostumbrado a luchar duro en esta vida, por eso sabía que iban a estar a mi lado en este tiempo de trabajo intenso. Los amo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## Índice

## Página

<b>I.- Marco Teórico</b>	13
1.- Introducción.	13
2.- Prevalencia de las Fobia Específicas.	16
3.- Fobias específicas desde la respuesta de ansiedad.	18
4.- El estudio de las fobias específicas desde las emociones.	23
5.- El estudio de las fobias específicas desde la neurociencia.	33
5.1.- El Hipotálamo.	35
5.2.- La Amígdala.	38
5.3.- Hipocampo y Giro Parahipocampal.	42
5.4.- La Corteza Prefrontal.	44
5.5.- La Corteza Cingulada Anterior.	50
5.6.- La Ínsula.	52
5.7.- El Tálamo.	54
5.8.- Corteza Occipital.	56
6.- Planteamiento del problema y objetivos del presente estudio.	59
6.1.- Planteamiento del problema.	59

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

6.2.- Objetivos del presente estudio.	60
<b>II.- Método</b>	62
1.- Participantes.	63
2.- Instrumentos.	64
3.- Diseño, registro y análisis.	66
3.1.- Diseño.	66
3.2.- Técnica de neuroimagen: estructural y funcional.	68
3.3.- Adquisición y análisis de las imágenes de resonancia magnética.	71
3.3.1.- Procesado y análisis de las imágenes de resonancia magnética nuclear funcional.	72
3.3.2.- Procesado y análisis de morfometría basada en vóxeles.	85
3.3.3.- Análisis de conectividad funcional.	87
<b>III.- Resultados</b>	89
1.- Instrumentos.	89
2.- Morfometría basada en vóxeles.	94

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

3.- Resonancia magnética nuclear funcional.	100
3.1 Análisis intra-grupo por tipo de imagen y estímulo.	100
3.2.- Comparación inter-grupo según tipo de imagen y estímulo.	125
3.3.- Estudio de algunas regiones de interés relevantes para el modelo de doble ruta.	133
3.3.1 Núcleos talámicos: geniculado lateral y pulvinar.	133
3.3.2 La amígdala.	136
3.3.3 La corteza occipital	141
4.- Efectos de la distancia a la que el participante con fobia percibe el estímulo fóbico y de la cantidad de estímulos que aparece en imagen.	142
5.- Análisis de datos funcionales comparados con los datos estructurales.	143
6.- Conectividad funcional.	144
<b>IV.- Discusión.</b>	159
<b>V.- Conclusiones.</b>	179
<b>VI.- Referencias.</b>	182
<b>VII.- Anexos.</b>	203

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Anexo I: Efecto de la covariable edad en el estudio.	203
Anexo II: Instrumentos utilizados en el estudio.	206

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## Índice de tablas.

Tabla	Contenido	Página
1	Prevalencia en fobias específicas.	17
2	Puntuaciones medias obtenidas en los instrumentos utilizados.	89
3	Región cerebral con mayor volumen morfométrico en el grupo con fobia	98
4	Regiones cerebrales con mayor volumen morfométrico en controles.	99
5	Interacción grupo por género en volumen morfométrico	99
6	Regiones cerebrales activas en el grupo con fobia con estímulo fóbico en vídeo real.	101
7	Regiones cerebrales activas en el grupo con fobia con estímulo neutro en vídeo real.	105
8	Regiones cerebrales activas en los controles con estímulo fóbico en video real.	106
9	Regiones cerebrales activas en los controles con estímulo neutro en video real.	108
10	Regiones cerebrales activas en el grupo con fobia con estímulo fóbico en realidad virtual.	110
11	Regiones cerebrales activas en el grupo con fobia con estímulo neutro en realidad virtual.	112
12	Regiones cerebrales activas en los controles con estímulo fóbico en realidad virtual.	113
13	Regiones cerebrales activas en los controles con estímulo neutro en realidad virtual.	115
14	Regiones resultantes del contraste estadístico: activaciones de los fóbicos mayor que activaciones de los controles en estímulo fóbico con imagen real.	127
15	Regiones resultantes del contraste estadístico: activaciones de los controles mayor que activaciones de los fóbicos en estímulo fóbico con imagen real.	127
16	Regiones resultantes del contraste estadístico activaciones de los fóbicos mayor que activación de los controles en estímulos fóbico con realidad virtual.	128
17	Regiones resultantes del contraste estadístico: activaciones de los controles mayor que activación de los fóbicos en estímulo fóbico en realidad virtual.	129
18	Regiones resultantes del contraste estadístico: activaciones en imagen real mayor que realidad virtual en grupo fóbico.	130
19	Regiones resultantes del contraste estadístico: activaciones en imagen real mayor que realidad virtual en controles.	132
20	Regiones resultantes del contraste estadístico: activaciones en realidad virtual mayor que imagen real en controles.	133
21	Relación entre actividad funcional y morfometría en el putamen derecho.	144
22	Regiones cerebrales con mayor conectividad funcional dinámica.	157

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



## Índice de figuras

Figura	Contenido	Página
1	Prevalencia de las fobias específicas comparada con otros trastornos de ansiedad.	18
2	Esquema con las regiones cerebrales implicadas en las fobias específicas.	36
3	Regulación emocional voluntaria y automática en la corteza prefrontal.	47
4	Tipos de imagen en que se presentaron los estímulos fóbicos.	67
5	Ejemplo de reorientación espacial en pre-procesado de datos de resonancia magnética nuclear funcional (RMNf)	73
6	Ejemplo de los movimientos de la cabeza durante la RMNf.	75
7	Ejemplo de corregistrar imágenes estructurales con funcionales	76
8	Ejemplo de segmentado de imágenes estructurales en RMNf.	77
9	Modelo de regresión de vóxel simple.	79
10	Diseño de primer nivel con regresores de movimiento.	80
11	Diseño de presentación de los estímulos en bloques.	81
12	Modelo matricial de registro funcional completo.	82
13	Ejemplo de segmentado en morfometría basada en vóxeles.	86
14	Cuadro de calidad de las imágenes estructurales.	86
15	Ejemplo de resultado de pre-procesado para morfometría basada en vóxeles.	87
16	Figura con las medias obtenidas por los grupos en el inventario S-R.	90
17	Figura con las medias obtenidas por los grupos en ansiedad en el HARS.	91

18	Figura con las medias obtenidas por los grupos en ansiedad en el BAI	92
19	Figura con las medias obtenidas por los grupos en autoeficacia	93
20	Medias de volúmenes intracraneal, materia gris y blanca por grupo y género.	95
21	Diferencias de medias en volumen intracraneal por género.	96
22	Diferencias de medias en volumen de materia gris por género.	96
23	Localización cerebral del putamen derecho con mayor volumen en el grupo con fobia.	97
24	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en el grupo con fobia con estímulo fóbico en imágenes reales.	117
25	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en el grupo con fobia con estímulo neutro en imágenes reales.	118
26	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en los controles con estímulo fóbico en imágenes reales.	119
27	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en los controles con estímulo neutro en imágenes reales.	120
28	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en el grupo con fobia con estímulo fóbico en realidad virtual.	121
29	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en el grupo con fobia con estímulo neutro en realidad virtual.	122
30	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en los controles con estímulo fóbico en realidad virtual.	123
31	Cortes axiales cerebrales con la actividad funcional en los controles con estímulo neutro en realidad virtual.	124
32	Puntuaciones z y extensión de la activación en grupo con fobia con imagen real en los núcleos geniculado lateral y pulvinar.	134
33	Puntuaciones z y extensión de la activación en controles con imagen real en los núcleos geniculado lateral y pulvinar.	134

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

34	Puntuaciones z y extensión de la activación en grupo con fobia con realidad virtual en los núcleos geniculado lateral y pulvinar.	135
35	Puntuaciones z y extensión de la activación en controles con realidad virtual en los núcleos geniculado lateral y pulvinar	135
36	Puntaciones z en la amígdala en videos con imágenes reales.	137
37	Volumen de activación en la amígdala en videos con imágenes reales.	138
38	Puntuaciones z en la amígdala en realidad virtual.	139
39	Volumen de activación en la amígdala en realidad virtual.	140
40	Cortes axiales que muestra la actividad de la amígdala para imágenes reales y realidad virtual.	140
41	Intensidad de activación funcional en las áreas visuales.	141
42	Corte axial con la activación del precuneus izquierdo para el factor cantidad de estímulos presentados.	143
43	Mapa de activaciones funcionales del grupo con fobia al presentarles el estímulo fóbico con videos filmados de la realidad.	145
44	Matriz de correlaciones entre las componentes obtenidas en el análisis de componentes independientes.	146
45	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 6	147
46	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 9.	148
47	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 12.	149
48	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 16.	150
49	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 17.	151
50	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 21.	152

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxlz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

51	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 25.	153
52	Cortes axiales con la activación funcional del componente independiente 30.	154
53	Centro de masas promedios entre las componentes seleccionadas para el estudio de conectividad funcional dinámica.	155
54	Cortes axiales con las regiones cerebrales que mostraron mayor conectividad funcional dinámica.	156

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## I. Marco teórico

En el presente marco teórico, después de definir y describir las fobias específicas dentro de los trastornos de ansiedad, se hará un recorrido, en primer lugar, por aquellas propuestas que han estudiado las fobias desde la respuesta de ansiedad, para, en segundo lugar, exponer las propuestas que han estudiado el miedo desde el marco de las emociones. Y, por último, mostrar el papel jugado por las neurociencias en los estudios de las fobias específicas, donde describiremos las regiones cerebrales significativas en relación a los resultados encontrados en estos estudios.

### 1.- Introducción

El objetivo principal del presente estudio es buscar la relación entre tejido cerebral, funcionalidad y conectividad funcional en personas con fobias específicas a pequeños animales y personas que no presentan dicha fobia.

Desde mucho antes que el logos apareciera en la historia del pensamiento y culminara en la ciencia tal como la conocemos hoy, en el tiempo de la mitología, ya se buscaba una explicación para que el ser humano pudiera comprender el miedo.

Más allá de una curiosidad cultural resulta interesante para el propósito de esta investigación recordar como en la Grecia clásica se relataba acerca de dos dioses hermanos, hijos de Ares y Afrodita, cuya misión era generar el miedo (Fobos) y el pánico (Deimos) en sus enemigos.

En la batalla, ambos eran hijos del dios de la guerra, aparecía en primer lugar Fobos, con la finalidad de provocar el temor de sus enemigos y a continuación llegaba el momento para que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Deimos entrara en acción paralizándolos por el terror que producía. De esta manera, ya podemos encontrar previo al tiempo de la búsqueda de respuestas a través de argumentos y de lógica, una diferenciación entre el miedo y el pánico.

Otra curiosidad, propia de los amantes de la astronomía, es recordar que los dos satélites que orbitan el planeta Marte (dios de la guerra en la mitología romana) fueron llamados Fobos y Deimos, quizás recordando la acción coordinada de ambos.

La etimología de la palabra fobia nos remite en primera instancia a este dios de nombre Fobos (miedo), y de cuyas andanzas escribieron, por ejemplo, Homero (La Iliada), Hesíodo (Teogonía) o Plutarco (Vidas paralelas: Teseo).

En el Diccionario de la Real Academia de la lengua Española encontramos que la entrada fobia hace referencia en su primera acepción a una “aversión exagerada a alguien o a algo”, existiendo una segunda acepción, de carácter técnico, para referirse a el “temor angustioso e incontrolable ante ciertos actos, ideas, objetos o situaciones, que se sabe absurdo y se aproxima a la obsesión” (RAE, 1992).

En Psicología, se utiliza la palabra miedo para referirse a un estado de alarma ante un peligro presente que supone un estado de activación alto (Barlow, 1988), por lo que se asocia a algún tipo de estímulo externo (Sandin y Chorot, 2009), aunque, en ocasiones los estímulos que inducen el miedo resultan ser internos (interoceptivos). Otros autores, como Epstein (1972), atendiendo a la respuesta que provoca el miedo, los define en términos de escapar o evitar una amenaza real presente. Hasta aquí se puede entender que hay coherencia entre la amenaza y la respuesta, de carácter adaptativo. Para Barlow (1988) se trata de un componente biológico primigenio que se orienta hacia el presente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Sin embargo, el concepto fobia se utiliza para expresar el carácter desadaptativo con pérdida, incluso, de calidad de vida. Se trata entonces de un trastorno psicológico, y es en este sentido que las fobias específicas se clasifican dentro de los trastornos de ansiedad.

El DSM 5 define la fobia específica como un trastorno que se caracteriza por la presencia de una reacción de miedo o ansiedad intensa circunscrita a la presencia de una situación u objeto particular (APA, 2013), con los siguientes criterios diagnósticos:

A) Miedo o ansiedad intensos hacia un objeto específico o situación (p. ej., a volar, a las alturas, los animales, ser inyectado, ver sangre).

Nota: en los niños, el miedo o la ansiedad pueden expresarse con llanto, rabietas, quedarse paralizado o aferrarse.

B) El objeto o la situación fóbica casi siempre provocan miedo o ansiedad inmediatamente.

C) El objeto o la situación fóbica son evitados de manera activa o se soportan con miedo o ansiedad intensos.

D) El miedo o la ansiedad son desproporcionados respecto al peligro real que posee el objeto específico o la situación y el contexto sociocultural.

E) El miedo, la ansiedad o la evitación son persistentes, tienen una duración típica de 6 meses o más.

F) El miedo, la ansiedad o la evitación ocasionan un malestar clínicamente importante o deterioro social, ocupacional u otra área importante de funcionamiento.

G) La perturbación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el miedo o la ansiedad y la evitación de situaciones asociadas con los síntomas del pánico u otros síntomas incapacitantes (como en la agorafobia), objetos o situaciones relacionadas con las obsesiones (como en el trastorno obsesivo compulsivo), recuerdos de eventos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

traumáticos (como el trastorno de estrés postraumático), separación de casa o de las figuras de apego (como en el trastorno de ansiedad por separación) o situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social)

Al objeto de la presente investigación se especificaría fobia específica animal (300.29 (F40.28) para e DSM 5. Sin embargo, en este estudio utilizaremos la denominación de fobia específica a pequeños animales, por ser una de las etiquetas más frecuente encontrada en la bibliografía utilizada.

## 2.- Prevalencia de las Fobia Específicas.

En el caso de las fobias específicas, tratar el tema de la prevalencia, tradicionalmente ha supuesto un aspecto delicado a la hora de contabilizar los casos, puesto que muchos fóbicos viven su problema sin consultar a ningún profesional para su evaluación y tratamiento. Aun así, en esta última década se han realizado estudios a fin de dar cifras epidemiológicas de este tipo de fobias.

En Estados Unidos, en el National Comorbidity Survey Replication (2005) se informa de una prevalencia anual del 8,7 % y una prevalencia global del 12,5 %. Por otra parte, en el National Epidemiologic Survey on Alcohol ans Related Conditions (2007) se informa de una prevalencia anual del 7,5 % y global del 9,4 %.

En Europa, en el ESE-MeD/MHEDEA (2004), una encuesta realizada en Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Holanda y España, se informa de una prevalencia anual del 3,5 % y una prevalencia global del 7,7 %. En España, Haro et al. (2006) informan de una prevalencia anual del 3,6 % y una prevalencia global del 4,5 %.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



En cuanto a diferencias sexuales de las fobias específicas, los estudios presentados concluyen que las mujeres son más susceptibles de padecer este trastorno de ansiedad. Así, igualmente referido a los dos estudios anteriores con participación española, en el caso del estudio europeo observamos una prevalencia anual del 1,9 % en hombres y del 5 % en mujeres, y una prevalencia global del 4,9 % en hombres y del 10,3 % en mujeres. Y para el estudio del grupo de Haro, una prevalencia anual del 1,1 % para los hombres y del 4,2 % para las mujeres, y una prevalencia global del 2,3 % para los hombres y del 6,5 % para las mujeres (tabla 1).

	<i>ESEMED (2004)</i>		<i>HARO et al. (2006)</i>	
<b>prevalencia</b>	<b>mujer</b>	<b>hombre</b>	<b>mujer</b>	<b>hombre</b>
<b>% vida</b>	10,3	4,9	6,5	2,3
<b>% año</b>	5,0	1,9	4,2	1,1

*Tabla 1:* En esta tabla se muestra la prevalencia de las fobias específicas diferenciando entre algún episodio a los largo de su vida y en el último año. También se observa una mayor frecuencia entre las mujeres en los estudios ESEMED (2004) y Haro et al. (2006).

En los estudios ESEMED (2004) y Haro et al. (2006) se observa una mayor frecuencia para las mujeres. Estos resultados coinciden con estudios previos que parecen confirmar que la fobia a pequeños animales predomina en las mujeres frente a los hombres (Himle et al., 1989).

Atendiendo a la participación española en los dos estudios anteriores, en comparación con los otros trastornos de ansiedad se observa que la prevalencia de las fobias específicas, tanto anual como global, es muy superior a los restantes trastornos de ansiedad. (Figura 1).

La edad de aparición es temprana en comparación con la demás fobias específicas. Se sitúa entre los 7 y 8 años. El rango de edad de las personas que sufren algún tipo de fobia específica iría desde los 3 hasta los 67 años (Kessler et al., 2005).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

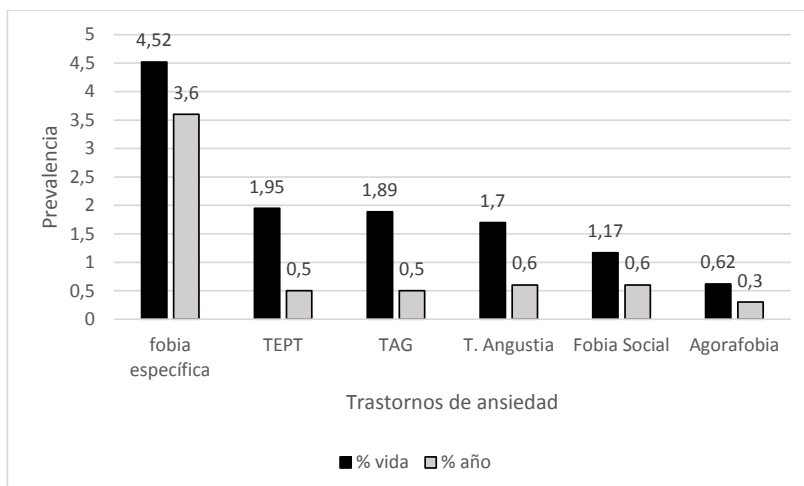


Figura 1: En el estudio de Haro et al. (2006) se observa una mayor prevalencia de las fobias específicas con respecto a otros trastornos de ansiedad. Porcentajes de prevalencia a lo largo de la vida y a lo largo de un año ponderados a la población española.

### 3.- Fobias específicas desde la respuesta de ansiedad

Con la aparición en Psicología de las concepciones del condicionamiento, en torno a la mitad del S.XX, la ansiedad se entenderá como una respuesta aprendida, observable y medible, que anticipa un peligro. Por tanto, el miedo se aprende y la respuesta de ansiedad es fruto de tal aprendizaje.

Cuando Pavlov (1923) publica su obra “Reflejos condicionados e inhibiciones” en la que presenta su estudio con perros que fueron condicionados a salivar al sonido de una campanilla, proponiendo la idea de reflejo condicionado. Dicho movimiento involuntario - que por coherencia con el tema llamaremos reflejo cartesiano- involucra la idea de que la reacción del animal viene determinada por las influencias del mundo exterior.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Más de medio siglo después, Watson y Rayner (1920) desarrollan toda una nueva conceptualización en este sentido bajo el nombre de Condicionamiento Clásico. Introducen una teoría acerca del aprendizaje del miedo cuyo principio insignia es que cualquier estímulo que no evoque inicialmente una respuesta de ansiedad y, en este sentido sea neutro, puede adquirir la propiedad de provocarla convirtiéndose en un estímulo fóbico. Para que esto ocurra debe asociarse a elicitadores naturales del miedo. La repetición de dicha asociación y la intensidad del miedo producido actúan como facilitadores del aprendizaje. Este proceso puede generalizarse a otros estímulos neutros similares. Autores como Seligman (1971) critican este llamado principio de equipotencialidad, pues en sí mismo imprime arbitrariedad al estímulo que acabaría condicionándose cuando, por el contrario, las fobias muestran ajustarse a un carácter de tipo selectivo. Rachman (1977), centrándose en el proceso gradual durante la adquisición de una fobia, plantea que no es aplicable simplemente por el carácter traumático de un miedo sufrido al que se asocia un estímulo neutro.

Dentro de la siguiente ola de las teorías del condicionamiento, Mowrer (1939, 1960), desde una perspectiva operante, presenta su modelo bifactorial mediacional para explicar el condicionamiento de la ansiedad. Según este, la persona aprende a escapar del estímulo elicitor del miedo y a evitar el estímulo condicionado, de tal manera que, tras establecerse por asociación una respuesta condicionada del miedo, esta adquiere la propiedad de mediar en una conducta de escape o evitación. Así, el sujeto aprende a evitar el estímulo fóbico. Este proceso de evitación activa supone que el miedo motiva la evitación y, en consecuencia, la reducción del miedo producido refuerza la evitación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Hechos como la resistencia a la extinción de la respuesta de evitación en ausencia de miedo, o, por el contrario, la existencia de miedo en ausencia de respuesta de evitación, han supuesto el soporte para las principales críticas a esta teoría.

Si bien el reforzador que propone Mowrer sería de tipo negativo al reducir la ansiedad, Gray (1975), sin restarle importancia propone que el sujeto se aproxima a los estímulos que entiende seguros y, en este sentido le produce relajación por lo que la evitación sería un reforzador positivo. En suma, la evitación motivaría escapar del miedo produciendo seguridad y relajación.

De ser así, el análisis de la conducta fóbica se centraría en la respuesta de evitación perdiendo de vista al miedo en sí. Además, en el contexto clínico el objetivo principal es corregir la conducta desadaptativa en la medida en que esta le supone al paciente la pérdida de calidad de vida al perder la posibilidad de actividad cotidiana por el miedo intenso que le produce. Por tanto, se trata más de enfrentarla que de potenciar su relajación por evitación.

Otra perspectiva complementaria sería considerar el estímulo condicionado como discriminativo, por lo que la conducta aprendida se focalizaría más en diferenciar entre la gama de estímulos cotidianos que en evitarlos (D'Amato, 1970; Herrnstein, 1969; Hines, 1977). La cuestión sería si discriminar y evitar no son más que dos momentos de un mismo proceso.

Por otra parte, cabe preguntarse si esta discriminación es igual y repentina para todos los casos, o los estímulos presentan diferente potencia para producir ansiedad en función de algún tipo de componente genético. Así, Seligman (1970) plantea que el organismo está preparado filogenéticamente a tal fin. En algún momento del proceso evolutivo asociar diferentes estímulos tuvo que ser un beneficio para la supervivencia desde la óptica de la selección natural.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

En el desarrollo de su propuesta, Seligman, establece una relación entre el estímulo y el organismo en función de que el mismo esté preparado, no preparado o contra-preparado para asociar estímulos y respuestas dentro de un continuo, en cuyos polos se situarían los menos y los más instintivos a cada lado respectivamente. De tal manera que existirían estímulos de fácil asociación, como sería el caso de la fobia a animales, para los que el organismo está preparado filogenéticamente. Otros estímulos de poca frecuencia de asociación dentro del proceso filogenético o más cercanos y novedosos serían aquellos para los que el organismo no está preparado, e incluso por una historia de asociación contraria para los que el organismo estaría contra-preparado filogenéticamente. A partir de aquí propone una teoría para las fobias centrada en algunas propiedades como: que no son arbitrarias, que se adquieren fácilmente, o que dentro de un aprendizaje preparado, las fobias tienen difícil extinción y, por último, que estas muestran una considerable distancia entre la lógica del peligro y lo irracional de su respuesta de ansiedad.

Desde la perspectiva más reciente de los sistemas auto-organizados aplicados a la Psicología, Hirsch, Mar y Peterson (2012) acuden al concepto de incertidumbre en las ciencias físicas y la teoría de la información para proponer una explicación acerca de las competencias de una persona ante un evento con el potencial de producir ansiedad. Esta incertidumbre sería subjetiva y, por tanto, fundamentada en aquello que se cree podría ocurrir, ya sea en la inmediatez del presente o en un futuro más distante, de la misma manera que ocurre en la física, existe un modelo de entropía centrado en la incertidumbre. Consecuentemente, el ser humano está en una dinámica equilibrio-desequilibrio-equilibrio por la que logra adaptarse a los cambios que devienen. Además, proponen que la corteza cingulada anterior sería el procesador cerebral implicado en gestionar esa incertidumbre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Este argumento parece estar próximo a otro bien conocido en Psicología por el que cierto grado de ansiedad debe ser considerado un agente normal propiciatorio de la adaptación a las nuevas situaciones o retos. A fin de cuentas, supone una mejora en los desempeños y, por ello, aporta bienestar el hecho de lograr algún nivel de adaptación. La ansiedad cumple con ese criterio al colocarse en el recorrido entre los cambios y la adaptación. En palabras de Aaron Beck “la ansiedad es ubicua a la condición humana” (2012, p.19). Sin embargo, no siempre esta transición hacia el equilibrio se completa con éxito, pues la incertidumbre, la impotencia y la consecuente activación fisiológica generan un efecto desadaptativo no deseado de la ansiedad por el que el individuo sufre. En el primer caso, los peligros reales, las amenazas imaginadas o las preocupaciones tendrían una justificación lógica. Por el contrario, en el segundo caso, o bien son justificadas de forma irracional o, en el mejor resultado tal justificación sería muy trivial.

Beck, Emery y Greenberg (1996) proponen que cualquier definición de ansiedad debe diferenciar el miedo de la ansiedad, proponiendo entonces que la ansiedad es una respuesta emocional provocada por el miedo, valorado como peligro real o potencial, en una situación determinada configurando al miedo como un proceso cognitivo. El principio de esta argumentación sería que el miedo y la ansiedad surgen de una valoración errónea de peligro y que la ansiedad interfiere en la respuesta correcta a esa valoración. Barlow (2002) contempla el hecho de que pensar en la amenaza ya genera ansiedad, independientemente de la presencia o no del estímulo.

La ansiedad podría definirse en el plano fenomenológico como un estado emocional compuesto de tres elementos fundamentales: la percepción de un peligro inminente, una actitud de espera frente al peligro y un sentimiento de desorganización ligado a la conciencia de impotencia frente a tal peligro (Pichot, 1987). La idea de introducir el problema como un aspecto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

fenomenológico sintoniza bien, como veremos más adelante, con la perspectiva integradora que aportan las neurociencias en los últimos años. Por otra parte, la valoración de las propias competencias para el enfrentamiento al estímulo fóbico sería una variable a considerar estando por medio la corteza prefrontal en su papel regulador de las emociones dentro de la red cerebral implicada en las fobias específicas.

#### 4.- El estudio de las fobias específicas desde las emociones

En el tema de las emociones parece ser más fácil saber de lo que se está hablando que poder definir las. Oatley (citado en Ramos et al., 2009) define las emociones como “una experiencia afectiva, en cierta medida agradable o desagradable, que supone una cualidad fenomenológica característica y que comprende tres sistemas de respuestas: cognitivo-subjetivo, conductual-expresivo y fisiológico-adaptativo” El haber elegido esta definición para comenzar, viene dada por dos aspectos que centrarían el marco teórico que soporta esta investigación en lo referente al miedo como emoción, y serían su cualidad fenomenológica por la compleja red implicada a nivel cerebral que se manifiesta en un abanico amplio de respuestas y, además, la predisposición de este sujeto fenomenológico para la acción en los procesos emocionales.

Desde el punto de vista biológico con marcado carácter evolucionista, las emociones no serían exclusivamente humanas y se entienden como estados del organismo. Dicho estado surge como una respuesta de carácter complejo, implicando aspectos fisiológicos y conductuales a estímulos o situaciones relevantes que tendría que ver con la supervivencia. La explicación de por qué se seleccionan unas respuestas y no otras vendría dada por su papel adaptativo dentro del proceso evolutivo. Esto supone que la mayoría de las investigaciones se han podido diseñar para

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

hacerlas con animales en los procesos más básicos de las emociones. Otro tema sería la complejidad con la que el ser humano interpreta las emociones que, aunque pudieran explicarse por el devenir evolutivo, sería imposible de estudiar en animales.

En las siguientes páginas haremos un recorrido por la historia de las propuestas más significativas acerca de las emociones que nos permitirá comprender los antecedentes y el marco de los postulados actuales.

Para William James (1884) los cambios psicofisiológicos anteceden a los emocionales, por lo tanto, una emoción sería el proceso de darse cuenta de cómo cambia nuestro cuerpo ante la presencia de ciertos estímulos o un contexto determinado, es decir, todo el cuerpo estaría implicado en la emoción. Carl Lange fue, contemporáneamente, de la opinión de James, por lo que a esta propuesta se le conoce como la teoría de James-Lange, para la que un estímulo produce un patrón de excitación fisiológica que se reconoce como una emoción.

Un siglo más tarde, Papanicolau lo matiza de la siguiente manera: “puede o no que salgas corriendo porque tienes miedo, pero estás experimentando el miedo debido a la creciente movilidad de los músculos del estómago y los latidos del corazón” (Papanicolau, 2004, p.16).

Desde esta perspectiva, si bien no se puede negar la valoración del individuo sobre su propia información interoceptiva, la teoría deja a un lado aspectos como la identificación y relación con el estímulo, su contexto y la propia historia del individuo.

Walter Cannon en 1915, a partir de evidencias obtenidas con experimentos en animales, critica el planteamiento de James y Lange atendiendo a que el comportamiento emocional surge aun cuando las vísceras y el sistema nervioso central no estén conectados. Además, los cambios viscerales también ocurren en estados no emocionales, concluyendo que las vísceras son casi

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



insensibles. Sin embargo, en ningún punto se puede entender del planteamiento de James y Lange que las vísceras “sientan”, por utilizar los términos de Cannon, más bien lo que proponen es una idea de tener una sensación, en el sentido de darse cuenta de su propio cambio visceral, que es bien distinto. La crítica de Cannon se fundamenta, a su juicio, en la lentitud de los procesos cambiantes en las vísceras a ser comparado con la rapidez con la que pueden darse los cambios emocionales.

El conocimiento actual acerca del cerebro nos ha permitido descubrir que efectivamente existe una valoración de toda la información interoceptiva en la corteza insular, que constata los cambios a nivel orgánico que producen las emociones, sin embargo, el sistema es mucho más complejo, como iremos viendo a lo largo de este trabajo.

Cannon menciona unos experimentos de Gregorio Marañón a fin de dar mayor soporte empírico a su teoría. Marañón (1924) provoca cambios en el funcionamiento visceral a partir de la inyección de adrenalina en pacientes en los que no se observaba cambios a nivel emocional. Aunque, el propio Marañón refiere que los pacientes comentaban su estado con un simple “es como si”, sin llegar a poder describir la emoción, pero que parecería acercarnos más a la Teoría de James-Lange que a la intención de Cannon.

Cannon, con la intención de centrar sus argumentos en el cerebro propone su Teoría Talámica de las Emociones donde describe el proceso emocional en una serie de pasos. Así, los órganos sensoriales codifican los estímulos emocionales para enviar esa información a la corteza cerebral a través del tálamo. Por otra parte, la información del tálamo parte hacia el hipotálamo para producir la respuesta emocional si la corteza estima que se produzca tal respuesta. Esto supone aferencias y eferencias entre el tálamo y la corteza, y que el hipotálamo reciba información tanto desde el tálamo como desde la corteza. Por lo que en la teoría de Cannon se centra la actividad subcortical emocional en tálamo e hipotálamo. La respuesta es enviada a vísceras y sistema

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

esquelético, a partir de aquí redunda en el papel visceral pues propone que de lo que pasa en las vísceras se envía información a la corteza y así se produce la experiencia emocional (Papanicolau, 2004)

Con lo que hoy sabemos, aun siendo un modelo que integra la actividad cortico-subcortical, no tiene en cuenta estructuras que desempeñan funciones que sabemos implicadas en las emociones como la percepción, la atención, la memoria o la identificación cognitiva y regulación emocional. Aunque es de destacar positivamente el que centrara en el tálamo la distribución de las entradas de información para su distribución por el cerebro y en el hipotálamo a la estructura responsable de la respuesta emocional.

En 1937, James W. Papez propone un circuito neural para las emociones, en el que tanto el hipotálamo como el sistema límbico eran su centro (Papez, 1995). Establece tres rutas en función de tres respuestas a las emociones: cognición, movimiento y sensación. Respectivamente cada respuesta tiene como responsable un área cerebral con aferencias sensoriales, de tal manera que identifica corteza con cognición, ganglios basales con movimiento y el hipotálamo con sensaciones en el sentido de ser responsable de la expresión de la emoción. Además, propone que la corteza cingulada juega un papel central en la experiencia de la emoción. Kluver y Bucy (1939) realizaron lobotomías bilaterales del lóbulo temporal en gatos, y observaron que los animales que eran más agresivos pasaron a mostrar comportamientos más domésticos, también mostraban una actividad constante llevándose cualquier objeto a la boca, y además mostraban comportamientos hipersexuales. Los autores comentaron que la lobotomía también producía agnosia visual y una severa pérdida de memoria. Estos síntomas, de los que se conoce como Síndrome de Kluver-Bucy, se consideran la primera evidencia del circuito de Papez, puesto que en la lobotomía además de la corteza temporal se lesionaba la amígdala y el hipocampo, responsables del cambio conductual y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

de memoria en los gatos. Aunque será Mclean (1949, 1958, 1969, 1975) quién enfatice el papel de la amígdala y el hipocampo en las emociones. El problema en aquel momento era que no se sabía si existían todas las conexiones neuronales del circuito. Aun así, Papez describe el circuito que lleva su nombre a partir del momento en que la información sobre el estímulo sensorial llega al tálamo, desde donde se divide esta información hacia la corteza sensorial, por un lado, y, por el otro, hacia el hipotálamo para la respuesta emocional. Para Papez existe un circuito circular a partir de la información que desde el hipotálamo regresa hacia el tálamo anterior para ser reenviada a la corteza cingulada donde, con el resto de información que proviene de la corteza sensorial, se formaría la experiencia de la emoción, para que esta, vía hipocampo, regrese de nuevo hacia el hipotálamo. En resumen, Papez identifica en las emociones que la ruta por corteza sería la vía del pensamiento, mientras que la ruta subcortical sería, según él, la ruta de las sensaciones (Granziera, 2011, Papez, 1995)

Schachter y Singer (1964) proponen unificar los aspectos fisiológicos de la emoción con la etiqueta cognitiva que el sujeto le otorga a la misma. La excitación fisiológica es asociada en términos de intensidad con la propia emoción. El resultado se recoge en una ecuación donde la suma de la excitación fisiológica (I) y la etiqueta cognitiva (C) daría como resultado la emoción (E), que en términos algebraicos sería  $E = I + C$ .

Ante una etiqueta fisiológica cualquier persona categorizaría de alguna manera su estado permitiéndole describirlo. Esto supone una concepción cognitiva de la experiencia que el ser humano puede catalogar. Se trataría entonces de etiquetas emocionales que en opinión de los autores determinarían los propios estados emocionales, de tal manera, que ante una excitación fisiológica congruente con esta etiqueta no necesitaría de mayor explicación para el sujeto, siendo su reacción acorde a la misma. Esto supone, además, la contextualización de los estados

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

emocionales en función de la interpretación de los mismos, lo que entendemos supone diferenciar una emoción en sí de la experiencia vivencial de la misma por parte del individuo en su propia historia (Carrión, 2015).

Schachter y Singer diseñaron y realizaron experimentos para dar soporte a esta teoría de dos factores (fisiología y cognición), pero recibieron la crítica de Papanicolaou (2004), continuador de los planteamientos de James y Lange, que no habían sido reproducidos experimentalmente. En este sentido, a continuación veremos si los estudios más recientes en neurociencia han aportado evidencia en uno u otro sentido.

Un punto de inflexión surge a partir de los trabajos de LeDoux (1987, 1991). Este autor piensa que, en neurociencia el problema del funcionamiento de la respuesta emocional se resolvió relativamente pronto con el concepto de sistema límbico de Mac Lean (1949,1952). Al tiempo, y desde finales de los 80 del pasado siglo se aportan propuestas teóricas sobre las emociones desde la perspectiva de un sistema neural a gran escala que subyace a las funciones cognitivas, y comienza a conocerse cómo las emociones median en los procesos cognitivos.

Para Ledoux (2000) el problema se sitúa en que la psicología cognitiva no había resuelto el problema mente - cuerpo, en el sentido en que se podían podía estudiar los procesos mentales sin saber cómo la conciencia experimentaba tales procesos, sin tener en cuenta la información del propio organismo ni el hecho de que en muchos de estos procesos subyacen componentes no conscientes.

A fin de resolver este vacío, LeDoux se plantea si sería posible integrar el cerebro cognitivo con el sistema límbico, es decir, la interacción entre lo cognitivo y lo emocional a nivel cerebral. Para ello, propone desechar la idea dominante por la que se entiende que el sistema límbico es un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

cerebro primitivo identificado como “archicortex”, debido a la aparición de evidencias que muestran su relación funcional intensa con el “neocortex” (LeDoux, 1987, 1991, 2000, 2016). Estas ideas también han recibido apoyo en otros trabajos (Brodal, 1982, Kotter et al, 1992).

Fruto de sus investigaciones en roedores, LeDoux propone la existencia de un circuito neuronal para la emoción del miedo, partiendo del condicionamiento pauloviano para estudiar el papel de la amígdala en el condicionamiento del miedo, de tal manera que este se encuentra mediatizado por la transmisión de información sobre los estímulos condicionados e incondicionados, y el control de la reacción del miedo se realiza por vías de salida proyectadas desde la amígdala al sistema de control de la respuesta conductual, autonómica y endocrina localizada en el tronco cerebral. También, LeDoux aporta datos acerca del papel de los estímulos contextuales en la conexión del hipocampo con la amígdala dentro del proceso de aprendizaje del miedo (LeDoux, 2000).

Otro representante de los autores que buscan explicación a las emociones desde los circuitos neuronales sería Antonio Damasio (1994,1995) al proponer su teoría de sistemas-nivel. Esta surge de la intención de conseguir comprender las emociones en los niveles de descripción dentro de un perfil ecológico y evolucionista. Así, recurre a hipótesis neuroanatómicas específicas con el objetivo de diseñar estudios experimentales.

Para Damasio (1994,1995), las emociones de un sujeto se encuentran inmersas en la relación entre el organismo y el ambiente, y además, en el efecto que tal interacción tiene sobre la supervivencia y el bienestar. Se hace necesario encontrar la relación entre aquellas estructuras cerebrales que tienen una representación del estado del organismo y las estructuras que nos unen con los estímulos externos a través de los procesos perceptivos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Las emociones involucran a un variado conjunto de procesos, y cada uno de ellos puede ser estudiado por diversas vías. Por otra parte, conceptualmente se ha diferenciado tanto entre reconocer y evaluar como entre experimentar y expresar una emoción. Cada una de estas capacidades comprende la puesta en marcha de múltiples mecanismos cerebrales tanto corticales como subcorticales. Además, la resolución de estos procesos reportará una gama de diversos efectos a nivel individual y/o social, que, a su vez, condicionan el transcurrir biológico de los mismos en el sujeto (Damasio, 2000).

Damasio propone que la amígdala cerebral sería el centro implicado tanto en la adquisición de un miedo como en la respuesta del organismo, y a su vez, a partir de la información que llega a la corteza sensorial, surge el conocimiento del sujeto acerca de los estímulos elicítadores de miedo. En este sentido, existen numerosos estudios, contemporáneos a la propuesta de Damasio, que vinculan a la amígdala en la adquisición de la respuesta condicionada a un estímulo emparejado a otro emocionalmente aversivo (Bechara et al, 1995; Davis, 1992 a y b; Kesner, 1992; LaBar et al, 1998; LeDoux, 1996; Phelps y Anderson, 1997).

A partir de estudios con pacientes con daño cerebral en la corteza prefrontal ventromedial, y que muestran medidas neuropsicológicas normales aunque sus familiares manifestaban que resultaban de trato difícil, especialmente con dificultades en el control emocional y que solían tener problemas a la hora de tomar decisiones, Damasio (1995) formula su hipótesis del marcador somático, según la cual el patrón de cambio en la actividad cerebral es pasajero durante una emoción, esto es, se trata de un estado, por lo que se puede definir “estado somático” como el estado que configura el cambio emocional que afecta de manera músculo-esquelética, visceral e interoceptivamente..

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Según esta teoría, una situación emocional y un estado somático se unifican en la corteza prefrontal, donde los cambios se transmiten a la corteza somatosensorial a fin de que el cuerpo adopte el patrón de respuesta adecuada.

En función de cada situación capaz de elicitar una respuesta somatosensorial, el sistema genera una “marca” que acaba por actuar como señal de alarma en caso de peligro o como incentivo en el caso de bienestar. Damasio propone que estos patrones también influyen tanto en la memoria de trabajo como en la atención (Damasio, 1995).

Las diferentes cortezas sensoriales conectan tanto con la corteza prefrontal como con la amígdala y el hipocampo, lo que supondría que este proceso tendría resultados conscientes fruto de la actividad cortical y no conscientes subcorticales. Los requerimientos de uno y otro tipo de procesamiento dependen, según Damasio, de la demanda del tipo de estímulo, de tal manera que la complejidad del estímulo determinará el requerimiento cortical o subcortical (Adolphs y Damasio, 2000).

Desde otro punto de vista, los procesos emocionales pueden ser estudiados en términos de entradas y salidas (input-output). Las entradas se consideran a través de los estímulos sensoriales que elicitan una respuesta emocional mientras que las salidas emocionales harían referencia a la secuela conductual. Hay un alto grado de varianza en los estímulos entrada, mayor que las emociones provocadas, lo que supondría que la mayoría de los estímulos que elicitan emociones serían aprendidos. Sin embargo, Seligman (1971) y Ohman (1976) han aportado evidencias de que los mecanismos de aprendizaje emocional son innatos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Una de las primeras observaciones desde esta perspectiva fue obtenida por Kluner (1939) con lesionados bilateralmente en la corteza temporal anterior. Tal lesión que incluía a la amígdala y al hipocampo suprimió o atenuó la expresión de miedo ante amenazas.

Hay un buen número de estudios que sugieren que debe existir un sistema biológico de detección del daño. Adolphs (1995) y Calder (1996) observan que lesiones de la amígdala en seres humanos afecta a la percepción del temor. Davis (1997) reporta que encontró variaciones en el miedo producido con estimulación eléctrica o química dependiendo del efecto que esa estimulación produjera sobre la amígdala. Un resultado similar ha sido encontrado por Chapman (1950) y Gloor (1982) al estimular con pulso eléctrico la amígdala. También, Yadin et al. (1991) encontró un efecto “anti-ansiedad” inyectando benzodiazepinas dentro de la amígdala. Posteriormente, Sanders y Shekha (1995) encontraron un mecanismo de efecto-contraeffecto al administrar benzodiazepinas de forma periférica mientras que dentro de la amígdala se inyectó GABA-A y antagonistas benzodiazepínicos. Todos estos resultados avalan que ese sistema biológico de detección del daño está involucrada la amígdala, y de forma esencial en la expresión de respuestas propias del miedo tanto innato como aprendido (Armony y LeDoux, 1997)

Por último, dentro de la propuesta de este mecanismo biológico de entradas y salidas en los procesos emocionales, Morris et al. (1996) utilizando técnicas de neuroimagen encontró que la respuesta hemodinámica cerebral se incrementa linealmente con el grado de temor expresado, por lo que propone que en los estímulos elicitadores del miedo hay un alto grado de automatismos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



## 5.- El estudio de las fobias específicas desde la neurociencia

Con la aparición de las técnicas de neuroimagen funcional se puede apreciar y cuantificar las regiones cerebrales activas cuando un participante ejecuta una acción o percibe un estímulo. Esto permite un mejor conocimiento de la función cerebral. Para nuestro interés nos permite conocer qué ocurre en el cerebro cuando una persona con una fobia específica observa aquel pequeño animal que le resulta fóbico.

La cantidad de estudios que se realizan continuamente con las técnicas neuroimagen funcional es enorme, por lo que una estrategia para el acercamiento al estudio de cualquier tema que se quiera investigar, a partir de contrastar y combinar resultados obtenidos por diferentes trabajos, la constituyen los meta-análisis. Desde sus resultados podemos, en nuestro caso, conocer las regiones cerebrales que muestran niveles significativos de actividad funcional cuando a una persona con fobia específica se le presenta el estímulo fóbico. Desde esta perspectiva hemos recogido los resultados de diferentes meta-análisis que han recopilados estudios acerca de las regiones cerebrales implicadas en las fobias específicas a partir de resultados en neuroimagen funcional.

Del Casale et al. (2012) en una revisión de 35 artículos incluidos sobre neuroimagen funcional en fobia específicas encontraron que las regiones cerebrales que mostraron mayor frecuencia de aparecer con actividad funcional significativa en participantes fóbicos fueron el tálamo, la amígdala, la ínsula, la corteza cingulada anterior, la corteza visual y la corteza prefrontal (orbital, ventral, ventromedial, dorsomedial y dorsolateral).

En otro meta-análisis de similares características al anterior, Linares et al. (2012), en una revisión de 38 artículos incluidos, encuentran que las regiones cerebrales que mostraban alta

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

actividad funcional en fobias específicas fueron la amígdala, la ínsula, la corteza cingulada anterior y las cortezas prefrontal y orbitofrontal.

Recientemente, en un meta-análisis realizado por nuestro grupo de investigación a partir de 20 estudios incluidos (Peñate et al., 2017) encontramos que las áreas cerebrales que frecuentemente mostraban mayor activación funcional en personas con fobias específicas eran la amígdala izquierda y la ínsula, aunque también se encontraron estudios que mostraban activaciones funcionales del giro fusiforme, de la corteza dorsolateral izquierda y la corteza cingulada izquierda.

Por otra parte, una forma de verificar la implicación de estas regiones cerebrales en las fobias específicas resulta de observar si se producen cambios en su actividad por la aplicación de terapias psicológicas que se han mostrado eficaces para su tratamiento (Linden, 2006; Wolitzky-Taylor et al., 2008). Así, Ipser et al. (2013), a partir de un meta-análisis que incluía 13 trabajos que habían comunicado cambios funcionales en regiones cerebrales con terapia cognitivo conductual, encontraron pérdida de actividad (deactivación) en el giro frontal superior derecho, el giro frontal inferior derecho, la corteza cingulada de forma bilateral, el tálamo izquierdo, cerebelo derecho, y ganglios basales. También encontraron deactivación, pero en menor medida, en la corteza frontal medial y la corteza parietal inferior.

En esta misma línea, Straube et al. (2006) con terapia de exposición encuentra una atenuación de la actividad de la ínsula y la corteza cingulada. Schienle et al. (2007), también con técnica de exposición, encuentra un incremento en la actividad de la corteza prefrontal medial.

Además, en el seguimiento de los pacientes a los seis meses observaron que se mantenía la reducción de síntomas y la respuesta en la corteza prefrontal medial (Schienle, 2009).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Barsaglini et al. (2014) en una revisión de trabajos en esta línea recoge que las estructuras cerebrales que mostraron cambios tras la aplicación de un tratamiento psicológico para fobias específicas fueron la amígdala, la corteza cingulada anterior, la ínsula, el giro parahipocampal, la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral.

A partir de estos datos describiremos las regiones cerebrales y sus conexiones estudiadas para la red implicada en las fobias específicas centrándonos en tres aspectos: la doble ruta de entrada de la información emocional a la amígdala, los procesos de regulación emocional (automática y voluntaria) y el procesamiento del malestar interoceptivo ante la presencia del estímulo fóbico. Kent, Sullivan y Rauch (2002) proponen un diagrama con las estructuras cerebrales a estudiar y sus relaciones que hemos adaptado para los propósitos del presente trabajo (Figura 2). Se inicia la descripción de estas regiones con el hipotálamo por su papel en la respuesta fisiológica durante la emoción del miedo (Akert, 1981), aunque no suele encontrarse señalado en los estudios revisados de neuroimagen para fobias específicas.

### 5.1.- El Hipotálamo

El papel del hipotálamo en procesos conductuales, hormonales y en la regulación fisiológica del cuerpo es un dato bien establecido. Por lo que, aunque no aparece en los estudios de neuroimagen, se entiende fundamental para comprender la respuesta del organismo ante una amenaza sea real o no.

Es una estructura localizada en el diencefalo basal anterior formada por núcleos relacionados entre sí, a la vez que cada núcleo conecta con otras áreas cerebrales a través de un gran número de conexiones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

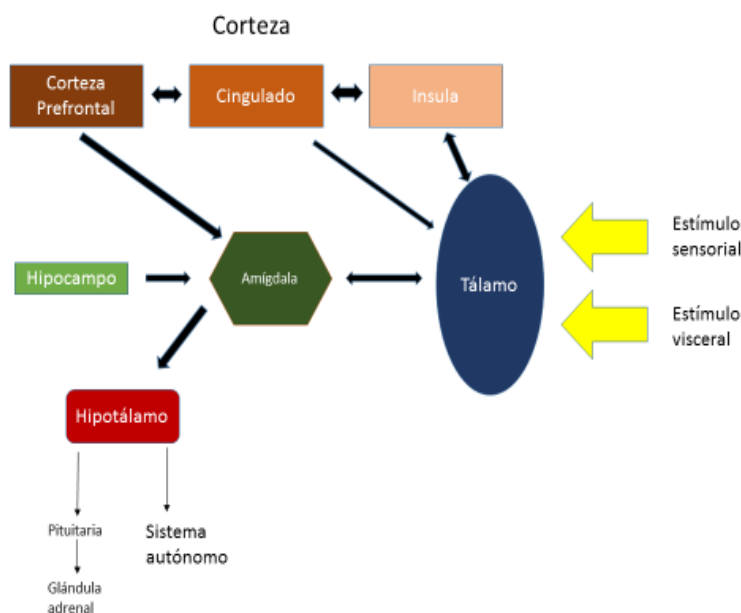


Figura 2: Esquema con las regiones implicadas en las fobias específicas. Adaptado de Kent, Sullivan y Rauch (2002).

Tradicionalmente se suele presentar una doble discusión del hipotálamo según se describa longitudinalmente (rostro caudal) o en su eje medial – lateral.

Las regiones descritas desde una visión longitudinal serían el hipotálamo anterior, tuberal y posterior. Mientras que desde la visión medial – lateral se divide en hipotálamo lateral, medial y periventricular. Esta última división está en concordancia con la distribución neuronal del hipotálamo, pues los núcleos más organizados ocupan zonas más mediales que laterales.

El gran número de conexiones del hipotálamo con una gran variedad de regiones cerebrales suponen que funcionalmente se implique en un buen número de funciones. Para nuestro interés y dentro de lo que se ha venido en llamar el cerebro emocional, el hipotálamo desempeña el control eficiente en diversos componentes emocionales, como el motor-somático y neurovegetativo de las emociones a través de sus proyecciones tronco encefálicas. Las conexiones con la hipófisis

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

participan en el aporte neuroendocrino de la respuesta emocional del que participa el hipotálamo. En este último aspecto, Walter R. Hess describe desde la primera mitad del S. XX como la estimulación eléctrica del hipotálamo en gatos generaba patrones singulares de respuesta al miedo (Akert, 1981).

Por otra parte, Stephen Ranson (1939) relaciona al hipotálamo con alteraciones en piloerección, motilidad intestinal y vesical, tasa cardiaca y presión arterial, síntomas, todos ellos reconocidos en la sintomatología del miedo.

La formación reticular en el tronco encéfalo sería la zona diana del hipotálamo, conocida y compleja maraña neuronal implicada en el funcionamiento cardiovascular, movimientos del tragar y, a nivel motor implicado en la respuesta de lucha o huida ante un peligro.

El hipotálamo también se involucra en la regulación de la temperatura corporal, y es el mecanismo que está detrás de la sensación de sofoco durante un episodio de ansiedad.

Se puede entender entonces un proceso de activación corporal a través del eje hipotalámico - pituitario - adrenérgico (HPA) liberando glucocorticoides. Uno de ellos, el cortisol, está implicado en el incremento de la tasa respiratoria. El HPA también tiene un papel importante en la liberación de algunas neurotransmisoras implicadas en la respuesta a un estímulo amenazante. Así, podemos vincular a esta respuesta la dopamina, la norepinefrina, la epinefrina, el glutamato, el ácido gamma – aminobutírico (GABA) y la serotonina. Esta liberación se considera esencial en la retro alimentación desde el hipotálamo hacia la amígdala por vía talámica en la respuesta emocional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Además se han relacionado al HPA con los procesos de memoria a largo plazo en el hipotálamo dentro de situaciones estresantes y con los problemas de concentración a corto plazo de la corteza frontal del cerebro.

El hipotálamo es el centro organizativo del sistema nervioso autónomo y regula la actividad simpática y parasimpática del mismo. El sistema simpático regulado desde el hipotálamo posterior y lateral genera una descarga masiva a todo el sistema en situaciones de estrés, mientras que el hipotálamo medial y anterior regula la función parasimpática durante el reposo a través de una actividad dirigida a órganos discretos (corazón, pulmones, estómago, páncreas, intestino delgado e hígado) desde el tronco cerebral y la región sacra de la médula espinal. (McCorry, 2007; Barrot, 2010).

## 5.2 La Amígdala

Formando parte del sistema límbico en la parte anteromedial del lóbulo temporal se encuentra una estructura con forma de almendra que desempeña un papel principal en el cerebro emocional. Se trata de la amígdala, una estructura compleja subcortical con un gran número de aferencias y eferencias.

Se encuentra justo anterior al hipocampo y, esta cercanía, no sólo es una característica anatómica sino que lo es además, funcional, con aferencias y eferencias con la amígdala.

La amígdala tiene eferencias hipotalámicas y de estructuras del tronco encéfalo participantes de la respuesta emocional (conductual, endocrina y neurovegetativa).

A grandes rasgos, las aferencias desde la corteza sensorial y el tálamo, junto con la corteza de asociación y otras estructuras del sistema límbico (principalmente el hipocampo) sitúan a la amígdala en el centro del procesamiento de las entradas sensoriales, aspecto que le confiere ese

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

papel fundamental en la respuesta a un estímulo amenazante, aunque no es el centro del miedo como veremos más adelante.

La amígdala se divide en tres núcleos: central, medial y basolateral, interconectados entre sí. El núcleo central se encuentra fuertemente vinculado con el troncoencéfalo y el hipotálamo, así como con diversas áreas implicadas en la información sensorial visceral.

Por otra parte, el núcleo medial, en primates, se sabe que tiene aferencias del bulbo olfativo y eferencias de la corteza olfativa e hipotálamo.

El núcleo baso lateral, o mejor dicho, los núcleos baso laterales (lateral, lateral basal, basal medial y basal accesorio) limitan con la corteza para hipocámpal y conectan con el tálamo sensorial, la corteza de asociación sensorial (ínsula, circunvalación temporal inferior y superior) y, sobre todo, con la corteza prefrontal orbito medial.

La entrada y salida de información de la amígdala se realiza a través de la estría terminal (que fundamentalmente envía proyecciones al hipotálamo lateral, el núcleo accumbens y los núcleos septales) y de forma difusa de fibras aferentes y eferentes a través de la región más ventral de la amígdala (tronco encéfalo, núcleo dorsomedial del tálamo, hipotálamo, núcleos septales, estriado ventral, cíngulo anterior y corteza orbitofrontal).

Desde el punto de vista funcional probablemente la amígdala sea una de las estructuras cerebrales más estudiadas, principalmente a partir de la última década del S.XX con los trabajos de LeDoux y los realizados por Damasio (Damasio, 1995; LeDoux, 1996), pues, y debido a sus múltiples conexiones, se encuentra en un puesto privilegiado para integrar información relevante de carácter emocional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

El hecho de que tenga conexiones con la corteza sensorial, es decir, recibe información de lo que sucede fuera del individuo, y a la vez, vía tálamo tenga conexiones con la corteza orbitofrontal, en funciones que van desde la regulación emocional hasta la toma de decisiones, pues, a simple vista, se intuye que debe tener un papel privilegiado en la relación estímulo – respuesta si a esto le unimos su estrecha vinculación con el hipocampo y los procesos de memoria pues tampoco es de extrañar la inmensa cantidad de resultados que le dan ese papel integrador en el comportamiento inseparable del componente emocional.

Su implicación con la respuesta emocional ha sido tempranamente descrita tanto en experimentos con lesión de la amígdala como con pacientes con daño amigdalino. En los estudios en animal acerca de la neurobiología del miedo, la amígdala es necesaria para la obtención de comportamiento condicionado a estímulos adversos (LeDoux, 1996).

Sin embargo, el propio LeDoux (2016) afirma que la amígdala no es el centro cerebral del miedo. Estima que se ha realizado una mala interpretación del hecho que al lesionar la amígdala un estímulo amenazante pase a ser benigno. La interpretación fácil es que entonces la amígdala es el centro del miedo. Para LeDoux esta interpretación supone incluir en un mismo sistema el miedo y las respuestas provocadas por una amenaza. El autor nos invita a pensar que aunque la amígdala y su circuito sean responsable de la respuesta conductual y fisiológica no es directamente responsable de la emoción de miedo. Por lo que se diferencia entre la respuesta a una emoción y la emoción en sí. La primera sería un miedo no constante y la segunda un miedo consciente (LeDoux, 2015).

Recientemente se han descubierto las poblaciones de células diferentes en la amígdala y se comienza a proponer, como explicación a las mismas, la existencia de un mecanismo de encendido

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



y apagado según entre a dominar la actividad uno u otro grupo de células (Busti, et al.; Gafford y Ressler; 2016, Wolf et al, 2014).

En estudios de imágenes de la actividad funcional obtenida por resonancia magnética en sujetos con fobias específicas comparando la presentación de estímulos fóbicos con estímulos neutros se obtienen evidencias de activación funcional diferente de la amígdala (Caseras et al., 2010; Dilger, et al., 2003; Goossens, et al., 2007; Kim et al., 2012; Larson et al., 2006; Lipka et al., 2011; Lueken et al., 2011; Schweckendiek et al., 2011; Stroube et al., 2006; Wendt, 2008).

Así, Stroube et al. (2006) obtienen una respuesta intensa en la amígdala izquierda durante la presentación de fotografías de arañas, Wendt (2008) obtiene una respuesta similar en intensidad, pero bilateral de amígdala en un diseño experimental similar al de Stroube. No sólo se trata de una respuesta intensa sino en cuanto a la duración de la respuesta hemodinámica (Goossens et al., 2007; Larson et al., 2006). Si la forma de presentación pasa de ser un diseño por bloques (mayor de 12 segundos), como en los trabajos citados arriba, y se presentan como eventos relacionados de corta duración (menor de 12 segundos), se obtiene una respuesta aún más intensa de la amígdala izquierda (Dilger et al., 2003).

Una explicación a la diferencia de intensidad en función de la presentación (bloques vs eventos) pudiera estar en que la presentación por bloques podría permitir un efecto de habituación al estímulo por su mayor duración (Goossens et al., 2007; Veltman, 2004).

Una reflexión sobre este particular desde nuestra investigación es que estos trabajos se han hecho con imagen fija del estímulo fóbico, y es posible que esto favorezca la habituación, resultaría erróneo comparar estos hallazgos con imágenes dinámicas donde el estímulo se encuentre en libre

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

movimiento y genere incertidumbre acerca de lo que hará el pequeño animal a lo largo del vídeo. Sería un diseño de bloques donde el pequeño animal se comportaría de forma más natural.

### 5.3.- Hipocampo y Giro Parahipocampal

Dentro del sistema límbico y funcionalmente implicado en los procesos de memoria, el hipocampo se extiende en el eje antero – posterior en una delgada estructura con forma de caballito de mar arqueado (de ahí su nombre). El arco formado se ubica a lo largo del mesencéfalo.

El hipocampo, físicamente, se divide en tres segmentos en el eje antero-posterior: la cabeza (orientada transversalmente), el cuerpo (orientado sagitalmente) y la cola (orientada transversalmente). (Duvernoy, Catting y Risold, 2005)

El hipocampo está formado por dos láminas: el cuerno de Ammon (el hipocampo propiamente dicho) y el giro dentado. Una lámina se enrolla a lo largo sobre la otra. Si se realiza un corte coronal del cuerpo de Ammon se puede observar que se trata de una estructura heterogénea que se corresponde con el cambio de aspectos que presentan cuatro zonas de neuronas piramidales llamadas desde C1 a C4.

El giro dentado forma una concavidad que envuelve al segundo C4 y está separado de los segmentos C1, C2 y C3 por surco hipocampal. El segmento C1 conecta con la corteza prefrontal, responsable de la regulación emocional. Completa este sistema el giro parahipocampal y el lóbulo temporal-medial. El giro parahipocampal, conectado con el hipocampo y las áreas de corteza de asociación sensorial, se subdivide en tres áreas: cortezas entorrinal y parahipocampal, propiamente dicha.

El giro parahipocampal tiene conexiones con la corteza prefrontal, y estas son de carácter bidireccional. Eichenbaum (2003) propone que esto es así, pues hay modalidades de información

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

en las que el giro hipocampal es independiente del hipocampo. Además propone que el giro parahipocampal sería un almacén para elementos aislados de información mientras que el hipocampal realizaría comparaciones y asociaciones de información. Ante la presentación de imágenes nuevas en un experimento con resonancia magnética funcional se producía activación del giro hipocampal, mientras que si las imágenes no eran nuevas y la tarea era identificarlas la activación obtenida se centraba en el hipocampo (Gabrieli, 2004)

La corteza temporal medial parece jugar un papel importante en tareas visuales de la memoria de trabajo cuando se necesita mantener la información visual entrante (Ranganath and Blumenfeld, 2005). Además es de interés para este estudio la retroalimentación entre la corteza prefrontal y la corteza temporal medial (Ranganath, 2006) que veremos con más detalle cuando más adelante describamos funcionalmente la corteza prefrontal.

En lo que se refiere al procesamiento emocional, Bannerman et al. (2004) en estudios con ratones diferencian entre hipocampo dorsal y ventral. Este último altamente interconectado con la amígdala y el hipotálamo, pues su lesión reducía las conductas propias de la ansiedad en ratones. Mientras que la parte dorsal parece implicarse más en procesos de memoria relacionadas con diversas funciones cognitivas.

Las conexiones amígdala-hipocampales están envueltas en un sistema analizador de contextos temidos (Petrovich, 2001). La relación entre el sistema de memoria y la amígdala es importante para estudiar los procesos emocionales. Existe amplio consenso en entender el papel del hipocampo como la estructura que aporta información a la amígdala acerca del contexto donde los estímulos aparecen (Cahill y McGaugh, 1996; Fanselow, 2000). Además, Cahill y McGough (1996) también le asignan a la amígdala la función de modular la información almacenada en memoria. Así, LeDoux (2016) plantea que la amígdala, además de modular la memoria emocional

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

en el hipocampo, participa en el almacenamiento de la memoria relacionada con la percepción de amenaza.

Además, Bannerman (2004), Bertoglio (2006), Häckl y Carobrez (2007) y Pentkowsk (2006) proponen que el hipocampo ventral está implicado en los trastornos de ansiedad, incrementando su actividad funcional en las fobias específicas (Lueken et al., 2011).

#### **5.4- La Corteza Prefrontal**

La corteza prefrontal comprende la parte más anterior del cerebro de los mamíferos. El problema fundamental cuando se habla del cerebro de los mamíferos en relación con la corteza prefrontal es delimitar el papel funcional según el mamífero en cuestión, además de establecer los límites de las subdivisiones estructurales de las regiones que conforman la corteza prefrontal para cada especie.

En primates existe consenso en entender que la corteza prefrontal está compuesta por tres grandes áreas: orbital, medial y lateral. Es frecuente leer en la literatura especializada nomenclatura que resulta de la combinación de estas tres áreas, hecho que dificulta unificar los resultados de los estudios.

La parte lateral del prefrontal es mayoritariamente conocida como dorsolateral, sobre todo en estudios funcionales. La corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) es región cerebral diana principalmente de conexiones aferentes de la corteza somatomotora, del estriado (núcleo caudado, putamen y globo pálido) y del tronco encéfalo.

Funcionalmente, la CPF DL ha sido relacionada con procesos de control cognitivo de secuencias complejas de conductas (Dalley et al., 2004). Sin embargo, desde el punto de vista de las emociones, lo cierto es que recibe pocas conexiones directas desde la amígdala y el hipocampo,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

lo que implica que su acceso a la información emocional es de carácter indirecto a través de otras de las regiones de la corteza prefrontal: la región orbitomedial.

La corteza prefrontal orbitomedial (CPOM) está comprendida por la región inferior y anterior de la corteza, denominada orbital por situarse encima de las órbitas de los ojos. CPOM sería la zona más medial de la región orbital.

De similar forma, se conoce como corteza prefrontal orbital lateral a la región orbital más lateral. Ambas regiones conforman una red neuronal que recibe información multisensorial en su parte más lateral, mientras que la parte más medial recibe principalmente información del sistema límbico.

Además se sabe que la CPOM está muy conectada con el giro temporal superior en su polo anterior y dorsal, con el giro cingulado y con el giro parahipocámpal (Price, 2007). Heidbreder y Groenewegen (2003) describieron la conexión con el cingulado anterior en ratas. En este sentido, se han descrito conexiones mediales de la corteza prefrontal se sabe que está involucrada en la respuesta conductual de la ansiedad (Bishop, 2007).

Han sido descritas conexiones mediales de la corteza prefrontal con estructuras subcorticales como la amígdala, el hipotálamo, el núcleo solitario, la sustancia gris periacueductal, el núcleo del rafe y el área tegmental ventral, todas ellas implicadas en los procesos de ansiedad. (Gabbot et al., 2005; Vertes, 2006).

En cuanto al miedo innato y el papel de la corteza prefrontal medial, comentar que aunque existen muchos estudios, las conclusiones no son clarificadoras sino más bien han generado controversia, pues en unos casos el resultado es que incrementa su actividad mientras que en otros la disminuye, incluso existen resultados que muestran que no se afecta en una situación de miedo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

(Burns et al, 1996; Jiuks y McGregor, 1997; Shah y Treit. 2003; Wall, 2004). Jiuks y McGregor (1997) plantean como explicación a esta disparidad de resultados la posibilidad de confusión a la hora de delimitar las subregiones prefrontales.

En cuanto a los miedos condicionados y el papel de la corteza prefrontal medial existen numerosas trabajos en roedores y están relacionados con el proceso de condicionamiento clásico descrito por LeDoux (1998) en los núcleos de la amígdala. La corteza prefrontal medial parece tener un papel fundamental en los procesos de extinción de la respuesta condicionada (Milar et al., 2006; Muller, 2008) y este proceso está mediado por sus conexiones con la amígdala.

LeDoux (2002) propone que la extinción se favorece en la corteza prefrontal medial, pero necesita de la participación de la corteza prefrontal lateral en términos de memoria de trabajo. Esta relación medial-lateral sería congruente con las intervenciones desde la terapia cognitivo conductual al integrar procesos conductuales de origen subcortical no consciente a partir del control prefrontal medial y procesos corticales conscientes de la corteza prefrontal lateral.

En suma, la corteza prefrontal medial y orbital estarían implicados en la regulación emocional automática mientras que la corteza prefrontal lateral (tanto su parte dorsal como ventral) estarían envueltas en la regulación voluntaria de las emociones (Figura 3).

Sin embargo, Etkin, Egner y Kalish (2011) proponen que la corteza prefrontal medial no está involucrada en funciones emocionales, sino cognitivas. Serían las regiones más ventrales de la corteza prefrontal las que estarían implicadas en los aspectos emocionales, mientras que las partes más dorsales de la misma asumirían roles más cognitivos. Entendemos entonces que el control de las emociones en la dirección cortico-subcortical o arriba-abajo, habría que distinguir

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

entre una regulación automática de las emociones y un control voluntario de las mismas. Y que ambas se colocarían en el eje ventral – dorsal, desde lo automático a lo voluntario.

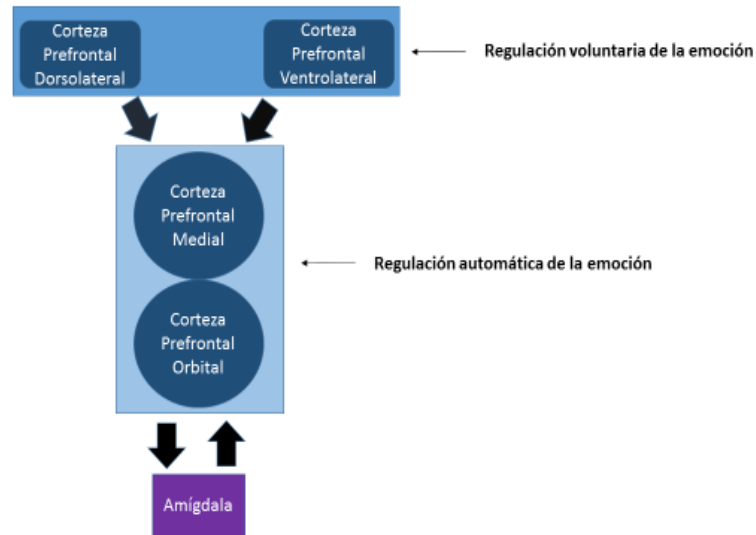


Figura 3: Gráfico que muestra el papel de las regiones del prefrontal en la regulación emocional automática o voluntaria

Además, Etkin, Egner y Kalish (2011) también incluyen en el proceso cognitivo de la corteza prefrontal dorsomedial al giro cingulado anterior, pues ambas tienen una función reguladora sobre el sistema límbico en procesos como regulación de la emoción del miedo de forma voluntaria, o la expresión de emociones negativas.

En este sentido, en Resonancia Magnética Nuclear funcional, se ha encontrado respuesta hemodinámica de la corteza prefrontal medial en respuesta moduladora de la amígdala, pero con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

una correlación negativa en cuanto a la activación del giro cingulado anterior (Egner, 2008 y Hariri et al., 2003).

En cuanto al papel que desempeña la corteza prefrontal en la regulación emocional automática, la región ventral de la corteza prefrontal, en la que incluimos a la corteza orbitofrontal, se implica en la modulación de la actividad de la amígdala y su abanico de respuestas emocionales (Golkar et al., 2012; Rudebeck et al., 2013; Saddoris, Gallagher y Schoenbaum, 2005, Wager et al., 2008).

Sotres-Bayón, Cain y LeDoux (2006) partiendo del modelo de condicionamiento pauloviano de la amígdala, estudian los mecanismos de extinción del miedo en ratas y encuentran que la corteza prefrontal ventromedial (nomenclatura muy al uso en investigación con animales mamíferos) contribuye a la extinción del miedo actuando sobre la amígdala, y que además en este mecanismo se asocia con el hipocampo, en la medida que los estímulos fóbicos se condicionan contingentemente con elementos del contexto. Quirk et al. (2000) habían encontrado resultados similares en los que respecta al papel de la corteza prefrontal ventromedial. Adhikari et al. (2010) encuentran la misma actividad sincronizada en ansiedad.

Estos datos son congruentes con la gran cantidad de conexiones entre las regiones ventrales de la corteza prefrontal y el sistema límbico, en general, y en particular con la amígdala (Marek et al., 2013). Además, Saddoris, Gallagher y Schoenbaum (2005) habían encontrado que la codificación asociativa rápida que tiene lugar en la amígdala depende de sus conexiones con la corteza orbitofrontal, con lo que se desprende el papel facilitador del prefrontal en los procesos internos de la amígdala.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



La corteza prefrontal orbital, además de participar en la regulación automática de las emociones a través de sus conexiones con el sistema límbico, también es la puerta que conecta a este último con la memoria representacional. Así, Roesch y Schoenbaum (2006) proponen que los procesos por lo que se aprenden los miedos no son únicamente por condicionamiento pauloviano, sino que aportan evidencia de aprendizaje instrumental del miedo. Encuentran que la zona orbital de la corteza prefrontal participa también en la valoración necesaria en un proceso de refuerzo de conductas y que este proceso está asociado a la actividad del estriado (cuerpo caudado, putamen y globo pálido). Rolls et al. (1996, 1997) obtienen hallazgos similares proponiendo la existencia de una red de conectividad compleja interna al prefrontal para conectar con la amígdala en la valoración selectiva de refuerzos. Según Roesch y Schoenbaum, esto supone que la corteza prefrontal orbital asocia este tipo de información para ser integrada en procesos de memoria representacional que se pueden integrar en variables relacionadas con las consecuencias de la conducta y la valoración que de esta hace el individuo.

La región más lateral de la corteza prefrontal ventral (ventrolateral) no sólo conecta con la amígdala en los procesos de regulación emocional. Wager et al. (2008) aportan evidencias de la existencia de una doble vía desde esta región prefrontal hacia las áreas subcortical. La conexión con la amígdala sería una de las vías, pero existe una conexión entre La corteza prefrontal ventrolateral y el núcleo accumbens, relacionado con los sistemas de recompensa. Se aporta así otra variable acerca de una influencia más cognitiva de lo que se pensaba sobre la regulación involuntaria de la emoción.

Ante el dilema que se establece a la hora de definir “involuntario” en la actividad ventral de la corteza prefrontal, Rudebeck et al. (2013) aportan pruebas de que el mecanismo de regulación emocional es flexible, es decir, se produce de forma automática pero se actualiza en términos de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

valoración del estímulo elicitor de emociones, del contexto en que se presenta, y de la historia de resultados de respuestas. Así, definen a la corteza prefrontal como un mecanismo de flexibilidad conductual.

### 5.5.- La Corteza Cingulada Anterior

La corteza cingulada se ubica en el eje anteroposterior del cerebro, dorsal al cuerpo calloso. Comúnmente se suele subdividir en tres regiones: anterior, medial y posterior. La corteza cingulada anterior (CCA) es la región anterior la más rostral del cingulado. (Haine, 2013)

Su conectividad hace de ella una región de interés para el presente estudio, pues recibe proyecciones tanto del sistema límbico como del órbita frontal. Además recibe proyecciones de otras áreas implicadas en las emociones en general y en las fobias específicas, en particular. Así, recibe proyecciones de la ínsula anterior y de la amígdala (Redolar, 2013).

Khalsa et al. (2009) describen la existencia de un circuito funcional formado por la corteza cingulada anterior y la ínsula, que junto con las aferencias somatosensoriales desde la piel, posibilita conocer la experiencia cardiovascular del propio cuerpo. Dato que dentro del objeto de nuestro estudio resulta relevante por dos razones, primera, que la tasa cardíaca se incrementa en las personas con fobias específicas ante el estímulo fóbico y segunda, por el papel funcional de la ínsula en la valoración del propio malestar. Estaría por ver el papel que juega en este aspecto el cingulado anterior dentro del circuito descrito por Khalsa.

Dentro del modelo de doble ruta en el procesamiento de estímulos que producen emociones, se define una vía corta, no consciente y subcortical, y otra vía larga, consciente y cortical.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Etkin et al. (2004) encontraron que el cíngulo anterior intervenía tanto ante el procesamiento consciente como no consciente de una amenaza, en particular la zona rostral de la corteza cíngulada anterior. Funcionalmente se ha vinculado al cíngulo anterior con el sistema límbico en los procesos emocionales. Etkin et al. (2004) proponen que la actividad del cíngulo anterior está inmersa en el control arriba-abajo en la regulación emocional. Además, existen evidencias de que la corteza cíngulada anterior está implicada en la integración de afectos negativos, dolor y control cognitivo. (Shackman et al, 2011)

En este sentido, este argumento encaja con la aportación de Fan et al. (2007) y Strick y Precard (2001) en la medida que se involucra a la corteza cíngulada anterior en los procesos de resolución de conflictos. (Botvinick et al, 2001; Holroyd y Coles, 2002)

Por otra parte, la corteza cíngulada anterior procesa información que proviene desde las diferentes cortezas sensoriales (Oschner y Gross, 2005). Posner et al (2007) proponen que el giro cíngulo anterior forma parte del sistema atencional del cerebro. El papel que jugaría en este sentido sería de carácter activo en cuanto al control atencional. (Posner y Rothbart, 2007)

Parece que en la medida que se conoce más acerca de la corteza cíngulada anterior, se empieza a comprender como un centro funcional para tareas de mantenimiento del nivel cognitivo en conjunción con la corteza prefrontal. (Dosenbach et al., 2008).

En ansiedad se ha encontrado que CCA está asociada en el proceso de activación simpática, de tal manera que se ha propuesto que funciona como un sistema de alarma cuya finalidad sería reclamar más recursos atencionales ante anomalías cognitivas o conductuales. (Critehey et al., 2005; Hajcak McDonald y Simons, 2003).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Hirsh, Mar y Peterson (2012) proponen que la corteza cingulada anterior participa en un sistema de entropía regulador de la ansiedad asociada a la incertidumbre. Además, puede incrementar su actividad en situaciones inesperadas aunque la retroalimentación sea positiva. (Jessup, Busemeyer y Brown, 2010).

Kerns et al. (2004) encuentran que CCA puede actuar como un recurso facilitador de los procesos de la corteza prefrontal dorsolateral en la selección de la respuesta conductual.

También en procesos generales de ansiedad, la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal orbital presentan actividad conjunta. La primera se envuelve en lo incierto y conflictivo, la segunda participa en la valoración de la recompensa ante la posible respuesta a ejecutar. (Botvinick et al., 2005; Wallis, 2007).

McGregor (2010) propone que el cingulado anterior sería un sistema auto-organizativo relacionado con la entropía psicológica asociada a la ansiedad.

En resumen, y a la luz de los hallazgos propuestos, parece que la corteza cingulada anterior se asocia con la corteza prefrontal dorsolateral y orbital en los procesos de control arriba-abajo durante la regulación de la respuesta dada por la amígdala en los procesos de ansiedad.

## 5.6.- La Ínsula

La ínsula es una región cortical no observable desde la superficie cerebral dado que se ubica a los largo de la pared medial del surco lateral. (Kandel, Schwartz y Jessell, 2003)

Mesulam y Mutson (1982) proponen la subdivisión de la ínsula en dos regiones diferenciadas por su organización citoarquitectónica a la que se corresponde una diferenciación funcional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

La región anterior de la ínsula, con células agranulares y disgranulares, estaría implicada en la información recibida desde el sistema visceral. La región posterior de la ínsula, con células disgranulares y granulares recibiría información multimodal. Estos autores describen que ambas regiones están interconectadas.

La ínsula proyecta eferencias con el caudado y el putamen (Turner et al, 1980) y otras estructuras de los ganglios basales. (Berke, 1960). La ínsula conecta bidireccionalmente con la amígdala. (Turner et al, 1980) y también proyecta hacia la parte anterior del hipocampo. (Pribram et al., 1950).

Craig (2002) considera que la ínsula es una estructura cortical primaria relacionada con la información de la representación corporal. Especialmente la ínsula anterior. (Gallese, Keyser y Rizzolatti, 2004).

Krolak et al. (2003) encuentran activaciones funcionales de la ínsula ante estímulos aversivos. En 1997, Phillips y su equipo habían reportado la activación funcional PET de la ínsula anterior ante estímulos aversivos.

Reiman et al. (1997) proponen que la participación de la ínsula en la respuesta emocional está vinculada a la información que recibe por estímulos sensoriales interoceptivos. Así, y en la presencia de un estímulo fóbico, un individuo con fobia describe su malestar interior pudiendo diferenciar aspectos cardiovasculares, musculares, digestivos y otras interocepciones. Así, Kuniecki et al. (2003) encuentran que la ínsula anterior se activa en la presentación de estímulos visuales que eliciten temor o disgusto relacionado con el control del sistema nervioso central sobre los cambios en el ritmo cardiaco.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Damasio et al. (2000) sugieren que la ínsula forma parte de un circuito central con el tálamo (Wirth, 1973) y el tronco cerebral (Ruggiero et al., 1987) para la monitorización del estado emocional interno. A nivel cortical la ínsula proyecta eferencias y recibe aferencias de diferentes regiones de la corteza temporal y de la corteza parietal (Mufson y Mesulam, 1982). Además recibe aferencias desde el área motora suplementaria y el área premotora de la corteza frontal. (Mesulam y Mufson, 1982).

La ínsula está interconectada bidireccionalmente con la corteza cingulada y el córtex prefrontal (Flynn, 1999). Wrigth y Groenewen (1996) proponen la existencia de un circuito neuronal prefrontal-corticoestriatal en el que está envuelta la corteza insular y el sistema límbico.

Hilbert et al. (2014) encuentra que la actividad funcional de la Ínsula se incrementa cuando los participantes con fobia específica ven el estímulo que elicit la respuesta fóbica. Este resultado coincide con los hallazgos de Lipka et al. (2013), Lueken et al. (2011) y Schweckendiek et al. (2011).

## 5.7- El Tálamo

Se trata de una estructura formada a su vez por numerosos grupos celulares que conforman los núcleos talámicos involucrados en una multitud de funciones cerebrales. Situado en el diencéfalo recibe múltiples aferencias desde el sistema nervioso periférico vía médula espinal y tronco del encéfalo. Todas ellas recogen la información somatosensitiva de todo el cuerpo. La diana talámica de todo este conjunto de señales es el complejo ventral posterior de donde se proyectan fundamentalmente hacia la corteza somatosensorial primaria. (Purves et al., 2007). El tálamo envía proyecciones a un buen número de regiones corticales, que de hecho mantienen una relación recíproca con el tálamo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

El núcleo talámico anterior está considerado como una importante estación sináptica dentro del circuito de Papez (Haines, 2013) dentro del procesamiento de las emociones. Las proyecciones más importantes del núcleo talámico anterior son hacia el giro cingulado.

Otro de los núcleos talámicos de importancia en nuestro estudio es el núcleo geniculado lateral que recibe información desde la retina y la envía a la corteza visual primaria, (Purves et al., 2007) y parece implicado en los procesos de plasticidad de la corteza visual. (Linden et al., 2009). El núcleo pulvinar está implicado en la conexión tálamo-amígdala de la ruta corta del procesamiento emocional (LeDoux, 2016; Romanski et al., 1997).

Por otra parte, los núcleos lateral dorsal y lateral posterior mantienen conexiones con el giro cingulado y el lóbulo parietal. (Hendelman, 2006). Mientras que el núcleo inferior posterior ventral conecta bidireccionalmente con la corteza frontal. (Redolar, 2013).

Desde mitad del S. XX se conoce que las aferencias predominantes de la corteza prefrontal llegan desde el núcleo talámico mediodorsal (Rose y Woolsey, 1948). Hoy se sabe que el núcleo pulvinar y el núcleo mediodorsal conectan el tálamo con la corteza prefrontal (Cavada et al, 2000; Romanski et al, 1997).

En estudios con neuroimagen funcional en fobias específicas se ha encontrado la hiperactivación del tálamo en los participantes con fobia específica, especialmente en fobias a las arañas (Caseras et al., 2010; Dilger et al., 2003; Goossens et al., 2007; Hermanm et al. 2009; Lueken et al., 2011; Schienle et al., 2005; Straube et al., 2004, 2006, 2007).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## 5.8.- Corteza Occipital

La corteza occipital está localizado en el polo posterior del cerebro. Funcionalmente se divide en tres áreas: primaria, secundaria y asociativa.

El área primaria se sitúa en el extremo más posterior de la corteza occipital, rodeando a la cisura calcarina. Se corresponde con el área 17 de Brodmann. Recibe las proyecciones desde el tálamo, por lo que es la región occipital donde llega la información visual.

El área secundaria se corresponde con el área 18 de Brodmann. Presenta una amplia red de conexiones interhemisférica, que es congruente con su función: elaborar y sintetizar la información visual.

Por último, el área asociativa, situada inmediatamente posterior a la corteza parietal y temporal. Se corresponde con el área 19 de Brodmann. Es la región más interconectada con otras regiones del cerebro. Su función es la integración multimodal de la información visual junto a la auditiva y sensorial (Portellano y García, 2005)

Con respecto al objeto de nuestro estudio, un estímulo percibido visualmente se distribuye a través de un sistema de doble vía. Una primera vía denominada magnocelular y caracterizada por transmitir trazos de información visual con un resultado pobre en calidad de la imagen procesada, pero rápido y distribuido hacia la amígdala, la ínsula y la corteza prefrontal ventral. Esta vía parte de las células magnocelulares del núcleo geniculado lateral del tálamo. Con aquella información limitada pero suficiente para actuar en función de su relevancia. (Carretré et al, 2009)

También dentro del núcleo geniculado lateral existe otro tipo de células denominadas parvocelulares, que serían el origen de la segunda vía de procesamiento visual con una representación completa de la escena visual y que involucra a la corteza occipital, previamente a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por:	Fecha:
FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



reenviar información a la amígdala, la ínsula y la corteza prefrontal ventral. (LaBar et al., 2006; Emiry y Amaral, 2000).

A la vía magnocelular se le denomina también vía corta, rápida o urgente, mientras que la vía parvocelular es denominada como larga, lenta o precisa haciendo referencia al procesamiento de estímulos visuales a la velocidad en la respuesta requerida, manejando así un doble sistema de nivel, alto vs bajo, para el procesamiento de la constante información visual que llega al cerebro. (Carretré, 2016)

En cuanto a la vía corta, rápida o urgente, se sugiere la participación de otros núcleos talámicos en su procesamiento. Así, Romanski et al. (1997) encuentran la participación del núcleo pulvinar del tálamo en este procesamiento al informar de su conexión con la amígdala. De forma similar Li et al. (2004) informan de una conexión del tálamo con la amígdala mediada por el núcleo mediodorsal. Por otra parte, Clascá et al. (1997) describen la conexión talámica con la ínsula a través de los núcleos pulvinar y mediodorsal.

En la conexión del tálamo con la corteza prefrontal ventral encontramos diversas referencias describiendo vías a partir de los núcleos pulvinar y medio dorsal (Cavada et al., 2000; Romanski et al., 1997).

Acerca de la implicación de estos núcleos en el procesamiento emocional, se ha encontrado que tanto la lesión del pulvinar como mediodorsal afectan a la respuesta emocional (Li et al, 2004; Oyoshi et al, 1996; Ward et al, 2005)

El núcleo geniculado se distingue de otros núcleos talámicos por su estructura laminar donde se organizan las conexiones que provienen de las neuronas ganglionares de la retina del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

ojo. Las láminas que reciben información del ojo derecho están intercaladas con las que reciben información del ojo izquierdo (Alonso, 2007).

Las neuronas parvocelulares (células P) representan al 50% de dichas neuronas ganglionares mientras que las magnocelulares representan al 8% de las neuronas ganglionares (células M) (Alonso, 2007).

Se ha encontrado un tercer tipo de vía en el núcleo geniculado lateral, ubicadas en las zonas interlaminares llamada vía de células K o coniocelular del cual se desconoce su contribución a la percepción aunque se especula con que participen en la información derivada de los conos sensibles a la longitud de onda corta en la percepción del color. (Purves et al., 2007)

Por último, hacer una breve referencia a lo que se conoce acerca de la visión tridimensional, pues, como se verá en el apartado dedicado a exponer el método experimental empleado, los estímulos serán presentados en formato de video 3D.

Los ojos se mueven y se coordinan cuando un objeto aparece ante las dos foveas fijándolo en una única imagen en un proceso conocido por fusión binocular, pues los campos visuales de ambos ojos son diferentes (disparidad retiniana). Tal diferencia, además, permite la visión en 3D que a nivel de corteza visual se procesa a partir de diferentes tipos neuronales. Se trata de un sistema de grupo neuronales del que su funcionamiento aún no es conocido plenamente, aunque han sido halladas en corteza visual de los monos. En primer lugar, un grupo de neuronas responden a las disparidades retinianas cruzadas, es decir, diferenciación cercana y un segundo grupo de neuronas responden a las disparidades retinianas lejanas que no se cruzan. Por último, existe un tercer grupo neuronal que respondería a cómo correlacionan las texturas del objeto percibido. Además, los dos primeros grupos neuronales son capaces de hacer la distinción entre visión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

estereoscópica gruesa y fina (Orban, Janssen y Vogels, 2006). Sakata, Tsutsui y Taira (2005), por otro lado, proponen que además de la corteza occipital, existan áreas fuera de éstas implicadas en la visión 3D como la corteza temporal inferior y parietal inferior.

## 6.- Planteamiento del problema y objetivo del presente estudio-

### 6.1.- Planteamiento del problema

En el caso que nos ocupa en el presente estudio, con la etiqueta verbal “miedo”, lo que realmente estamos haciendo es referenciar un racimo de fenómenos tales como la experiencia interiorizada del miedo, la conducta manifiesta ante un estímulo o situación capaz de producir miedo, o la respuesta fisiológica disparada por dicho estímulo o situación. Y todo este fenómeno de percepciones, pensamientos y conductas se encuentra produciéndose en el cerebro, y por extensión en el cuerpo.

Entender cómo el cerebro procesa el miedo desadaptativo ante objetos o animales supone conocer más acerca del funcionamiento de las fobias específicas. Un camino para comprender estos procesos lo ha abierto la neuroimagen. Actualmente se puede observar y cuantificar el funcionamiento de las regiones cerebrales cuando una persona con fobia específica percibe los estímulos temidos y como su cerebro activa sistemas para el control de la situación.

En este punto, hecha una revisión acerca de los estudios de neuroimagen en fobias específicas a los pequeños animales, hemos comprobado que la inmensa mayoría de los estudios presentan los estímulos fóbicos en formato de imagen fija. En este sentido, parece importante incorporar las propiedades dinámicas que aporta la presentación de estímulos en vídeo. Donde, en este caso, los pequeños animales se muevan como ocurre en la realidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Por otra parte, no se encuentran muchos estudios donde el pequeño animal esté en movimiento filmados en video 3D, buscando acercar la exposición del estímulo a condiciones reales. La posibilidad de ver a los pequeños animales tridimensionalmente, tal y como ocurre en los ambientes reales acerca también la presentación del estímulo fóbico a la realidad.

Existen pocos estudios sobre fobia específicas que utilicen estímulos en realidad virtual. Y entendemos que con la existencia de revisiones con resultados contrapuestos en lo que se refiere a la eficacia de las terapias con exposición con realidad virtual. Así, por un lado existen revisiones del asunto que aportan datos acerca de su eficacia (Clough y Casey, 2011; Parson y Rizzo, 2008; Powers y Emmelkamp, 2008). Mientras por otro existen estudios que cuestionan esa eficacia (Meyerbroeker, et al., 2013). Por lo que parece necesario estudiar cómo afecta al proceso cerebral este tipo de imágenes en el estudio de fobias específicas, y compararlos con los resultados de estudios que utilizan imágenes filmadas de la realidad. Incluso conocer cómo afecta estas condiciones más realistas en las escenas presentadas a los participantes sin fobia específica.

Entendemos que la relevancia de estas cuestiones pudiera aportar variaciones a lo que hoy conocemos tanto del modelo de doble ruta a la amígdala en procesamiento del estímulo fóbico como de los procesos de regulación emocional.

Por todo lo expuesto, el presente estudio pretende alcanzar los objetivos que detallamos a continuación.

## **6.2.- Objetivos del presente estudio.**

1.- Mediante la morfometría basada en vóxeles (**VBM**), investigar las diferencias de concentración o volumen en diferentes tejidos cerebrales a partir de las imágenes estructurales de las regiones de interés en el estudio de las fobias específicas a pequeños animales. En este caso

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

esperamos encontrar diferencias significativas en cuanto a la estructura cerebral entre sujetos fóbicos y no fóbicos.

2.- Mediante la técnica de imágenes de resonancia magnética funcional (**fMRI**) estudiar los procesos de activación de las áreas cerebrales implicadas en las fobias específicas a animales pequeños. En este caso esperamos encontrar:

a) Si existen diferencias significativas en la respuesta cerebral funcional entre participantes fóbicos y no fóbicos.

b) Si existen diferencias significativas en la respuesta cerebral funcional entre la presentación de imágenes reales y la presentación de imágenes por realidad virtual, validando así el uso de esta última en los procesos terapéuticos como alternativa a la exposición a imágenes reales.

c) Si existen diferencias significativas según el estímulo varíe en distancia del estímulo fóbico o en cantidad de animales en la imagen. Esperando que las diferencias se inclinen hacia menos distancia o más animales implicando mayor activación de la red cerebral implicadas en las fobias específicas.

3.- Realizar el análisis de la conectividad funcional cerebral (la correlación temporal entre señales neurofisiológicas espacialmente separadas) de tal manera que podamos identificar, la influencia de una región del cerebro en la actividad fisiológica, registrada en nuestro estudio, en otras regiones del mismo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## II. Método

A partir de un diseño cuasi-experimental, se llevaron a cabo tres estudios, un estudio de las características morfométricas, un estudio de la actividad y finalmente un estudio de conectividad funcional.

El estudio de las características morfométricas, medidas por resonancia magnética nuclear, del cerebro completo y de las regiones de interés para el estudio, se llevó a cabo entendiendo como variable independiente o factor, el Grupo con dos niveles: participantes con fobia específica a pequeños animales y participantes dicha fobia específica.

En segundo lugar, el estudio del patrón de activación funcional cerebral de los participantes. En este caso el diseño se construyó a partir de tres factores con dos niveles cada uno. El factor Grupo con participantes con fobia específica a pequeños animales y participantes sin dicha fobia. El factor tipo de imagen con dos niveles: vídeos 3D filmados de la realidad vs. vídeos contruidos en realidad virtual. Y finalmente, el factor tipo de estímulo presentado: estímulos fóbicos vs. estímulos neutros. El estudio de la interacción de dichos factores también fue puesto a prueba en este diseño.

En el segundo estudio se analizaron en aquellos participantes con fobia específica a pequeños animales, a través de la presentación de vídeos filmados de la realidad si su actividad funcional cambia cuando el estímulo está cerca o lejos. En este caso se incluyó el factor distancia (cerca vs. Lejos) y el factor cantidad de estímulos (un estímulo vs. Varios estímulos).

Con las medidas morfométricas y funcionales se estudiará qué activaciones podrían covariar con las diferencias morfométricas. Para ello utilizando sólo las imágenes filmadas de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

realidad en las que aparece el estímulo fóbico se compararán los participantes con fobia específica a pequeños animales con los participantes sin esa fobia específica.

Por último, se estudió la conectividad funcional a partir de las correlaciones temporales de las activaciones funcionales cerebrales obtenidas para los participantes con la fobia específica objetos de estudio al presentarles el estímulo fóbico en la versión de vídeo filmada de la realidad.

## 1.- Participantes

El reclutamiento de los participantes se hizo por llamamiento público ofertando tratamiento psicológico a quienes quisieran participar en el estudio. El grupo control fue mayoritariamente reclutado entre el alumnado de la facultad de Psicología de la Universidad de La laguna con la contraprestación por nuestra parte de impartir un curso después de los registros sobre neuroimagen y fobias, además de añadir 0,25 puntos a la nota de alguna de las asignaturas del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología que el alumno estuviera cursando y hubiera ya aprobado. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en la investigación y otro para realizar una RMN que a tal efecto proporciona el Servicio General de Apoyo a la Investigación de la Universidad de La Laguna (SEGAI).

La muestra de este estudio está compuesta por 73 personas que, tras la valoración psicológica se dividieron en 36 sujetos con fobia específica a pequeños animales (28 mujeres y 8 hombres) y 37 sujetos sin esta fobia específica que conformaron el grupo control (29 mujeres y 8 hombres). Por otra parte, 20 de los sujetos del grupo de fobia específica vieron los vídeos mostrados habían sido filmados de pequeños animales reales, y los 16 sujetos restantes del grupo de fobia vieron imagen construida en realidad virtual. La división del grupo control siguió el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

mismo criterio, esto es, 21 para imágenes reales y 16 para imágenes en realidad virtual. Añadir en este punto que durante el pre-procesado en resonancia magnética funcional se eliminaron algunos sujetos que no cumplieran los criterios de calidad para analizar sus datos fundamentalmente por movimiento del sujeto durante el registro.

Dado que el grupo control se confeccionó principalmente con alumnos, en los análisis posteriores se tuvo en cuenta la diferencia de edad entre grupos para equilibrar la heterogeneidad en esta variable. Esto será explicado con detalle en el apartado de resultados.

Por último, indicar que el presente estudio cumple los criterios en cuanto al tamaño de la muestra para RMNf en equipos de resonancia de 3 teslas calculados por Friston, Holmes y Worsley (1999), Desmond y Glover (2002) Hayasaka y colaboradores (2007) y Mumford (2012), pues nuestra muestra supera el número mínimo de 12 sujetos por grupo para el diseño propuesto.

## 2.- Instrumentos

a) **Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta** (CIDI; Composite International Diagnostic Interview; Organización Mundial de la Salud, 1997). Entrevista estructurada que proporciona diagnósticos DSM-IV y CIE-10. Se seleccionaron las preguntas relacionadas con fobia específica, fobia social, agorafobia y ataque de pánico, para verificar si los participantes cumplían con los criterios de inclusión. Al tiempo se verificó durante la entrevista aquel aspecto de sus respuestas a los cuestionarios que hubiera que matizar.

b) **Escala de ansiedad de Hamilton** (HAS; Hamilton Anxiety Scale; Hamilton, 1959). Valora el grado de ansiedad en pacientes previamente diagnosticados. Se administró como prueba de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



autovaloración donde el sujeto puntuaba el grado que otorgaba a los síntomas de ansiedad referida a estar en presencia del estímulo fóbico.

- c) **Inventario S-R** (S-R Inventory of Anxiousness; Endler et al., 1962) adaptado a arañas, cucarachas y lagartos. Tiene como objetivo la evaluación de la Ansiedad-Rasgo en diferentes situaciones y está compuesto por 14 ítems (escala Likert de 5 puntos) que evalúa los síntomas más habituales asociados con la respuesta ansiosa. Se le indicó el estímulo fóbico objetivo (arañas, cucarachas o lagartos) antes de la respuesta del participante.
- d) **Inventario de Ansiedad de Beck** (BAI; Beck Anxiety Inventory, Beck, Epstein, Brown y Steer, 1988). Valora los síntomas somáticos y cognitivos de la ansiedad. Se trata de una medida general de ansiedad.
- e) **Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria** (HAD; Hospital anxiety and Depression Scale; Zigmond y Snaith, 1983). Se trata de una pequeña prueba que permite tener una puntuación en depresión y otra de ansiedad referida a la última semana.
- f) **Escala de Autoeficacia General** (EAG; Baessler y Schwarzer (1996)). Hace referencia al sentimiento de confianza en las capacidades propias para manejar los estresores.
- g) **Cuestionario Internacional de los Trastornos de las Personalidad** (IPDE; International Personality Disorder Examination; Loranger, Sartorius, Dreoli, Berger, et al., 1994). Evalúa los trastornos de personalidad según criterios de la CIE-10 y de DSM-IV. En nuestro caso sólo se contemplaron las tres subescalas asociadas a los trastornos de ansiedad (Obsesivo-Compulsivo, Dependencia y Evitación). Esta escala no tiene valor diagnóstico si no existe a posteriori una entrevista para confirmar o descartar posibles hallazgos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

h) **Inventario de Lateralidad Manual de Edimburgo** (Olfield, 1971). Evaluación de la preferencia manual. Se administró para identificar y descartar sujetos con mano dominante la izquierda, por una posible influencia de la lateralidad en los patrones de activación cerebral. Por lo que todos los sujetos en este estudio son diestros.

### 3.- Diseño, registro y análisis del estudio.

#### 3.1 Diseño

El diseño de presentación de vídeos fue mediante bloques, con lo que se les presentó a los sujetos 16 bloques de 20 segundos (10 pulsos del gradiente Echo de la RMN) cada uno con imágenes de cucarachas, arañas y lagartos filmados en movimiento con una cámara 3D para los sujetos que veían imágenes reales o construidas, también en 3D, pero en realidad virtual dentro el paradigma de no interacción sujeto-animal, y otros 16 bloques de igual duración con imágenes de bolas de madera como estímulos neutros, que también se construyeron para realidad virtual (Figura 4). El orden aleatorio de presentación se calculó con la función de aleatorización de la hoja de cálculo Excel.

Las imágenes de video eran presentadas a través del ordenador del servicio con una tarjeta gráfica NVIDIA 3D GeForce 8600 GT conectado con un equipo MRI Visualstim Digital con un selector de formato de las imágenes 3D que los sujetos miraban por las gafas 3D específicas para RMN de este sistema.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Una característica importante de la presentación de estímulos es que los pequeños animales se filmaron y construyeron para realidad virtual en movimiento, hecho diferencial con la mayoría de diseños publicados en este tema. Otra cuestión de interés es que ambos formatos de vídeos son similares (800 x 600 píxeles) y las filmaciones de los reales fue la guía para construir los de realidad virtual.

Como control de la varianza secundaria durante la presentación el participante no podía distraerse con estímulos externos. Dado que, una vez colocadas las gafas sólo podía ver los videos que se le presentaban ya que estas van ajustadas a la cara imposibilitando la aparición de distractores durante la visión de los vídeos.

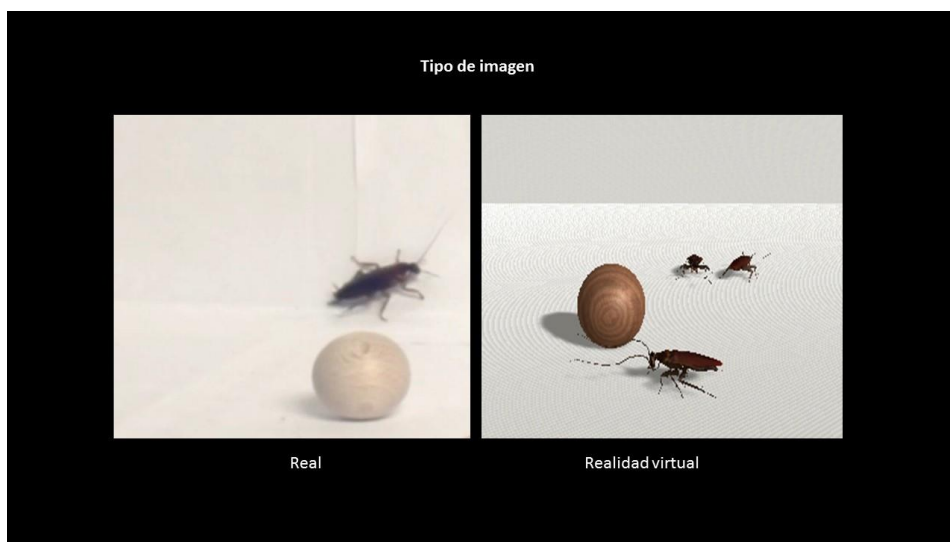


Figura 4: Se muestran dos ejemplos de las imágenes utilizadas como estímulos fóbicos. Eran vistos en tres dimensiones con unas gafas especiales para resonancia. Los animales se movían durante los 20 segundos de cada bloque de estímulos fóbicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:11

Los participantes veían los vídeos dentro de un sistema de resonancia magnética nuclear (RMN) para la obtención de imágenes por resonancia magnética funcional. El escenario para los estímulos fóbicos y neutros era el mismo a fin de controlar ruido experimental por elementos de escena diferentes entre una condición y otra.

Los participantes pasaron primero el protocolo de resonancia magnética nuclear funcional (11 minutos) que unido a la preparación del participante y calibración del equipo alcanzaba aproximadamente unos 15 minutos. A continuación se registraban las imágenes estructurales en unos 5 minutos aproximadamente (variable por el tiempo que tarda el sistema en guardar los datos). Por último, se finaliza la sesión haciendo un registro corto (2 minutos) de imágenes T2 (TR: 4140 mseg., TE: 89,4 mseg., FA: 90°, la dimensión de la imagen es de 512x256x20 y la dimensión del vóxel es 0,469 x 0,469 x 6,985 mm) a fin de que el técnico de resonancia descartara cualquier hallazgo inesperado, con lo que se pone en marcha el protocolo del servicio informando al radiólogo, se trata más de un criterio ético que experimental. La duración del experimento era de algo más de 20 minutos aproximadamente.

### 3.2 Técnica de neuroimagen: estructural y funcional

A lo largo de la presente tesis se han medido, a través de un resonador magnético, tres tipos diferentes de resultados en virtud de sus objetivos. Principalmente este trabajo se ha centra en la obtención de datos funcionales de lo que ocurre en nuestro cerebro cuando una persona con fobia se enfrenta a un estímulo fóbico a partir de la técnica de resonancia magnética nuclear funcional (RMnf). Sin embargo, a partir de las imágenes estructurales obtenidas en los registros, también se ha buscado la obtención de datos morfométricos basados en los vóxeles. Por último, a partir de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

obtención de componentes principales se han buscado patrones que aporten información sobre la conectividad funcional de las estructuras implicadas en las fobias específicas a los pequeños animales.

a) Estructural

En nuestro caso, las imágenes estructurales serán T1 para los experimentos, aunque por cumplir con las buenas prácticas se obtienen imágenes T2 al final del protocolo experimental por si azarosamente apareciera algún hallazgo, y al contrastar T1 y T2 por el técnico sugiera derivar al sujeto al servicio de radiología y/o neurocirugía para valoración clínica, según el protocolo que a tal efecto se establece en el servicio de neuroimagen.

Al principio de cada tiempo de repetición (TR) la magnetización longitudinal es derribada al plano transversal usando un pulso de radiofrecuencia (RF), así la magnetización longitudinal entra en relajación T1 hasta el próximo TR, y así en un proceso continuo. Mientras lo que ocurre durante el intervalo tiempo de eco (TE) es que la magnetización transversal decae como efecto de la relajación T2. La secuencia de adquisición sería el conjunto de pulsos y gradientes necesarios para poder adquirir el número de ecos necesarios para formar un espacio k que contenga las frecuencias espaciales de la imagen buscada (en nuestro caso la imagen estructural tiene 256 filas lo que supone obtener 256 ecos y que, realmente, es lo que adquiere la máquina de resonancia.

La variable dependiente en los estudios de morfometría basada en vóxel viene dada por los cambios observados en el tejido cerebral medido vóxel a vóxel, que en nuestros análisis estadísticos se obtendrán en términos de cambio de volumen morfométrico en las regiones cerebrales comparadas para la opción de cerebro completo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

b) Funcional

Una vez se adquieren las imágenes estructurales, se adquieren las imágenes funcionales. Así, las propiedades neurofisiológicas durante la actividad cerebral también tienen relación con lo dicho anteriormente a través de los cambios paramagnéticos que produce la hemoglobina desoxigenada. Para ello es de interés entender, previamente, cómo se realiza el aporte de oxígeno a las células nerviosas por el consumo de energía en la actividad cerebral. Requerimiento energético constante por la permanente actividad cerebral, por lo que el cerebro debe generar grandes cantidades de ATP para mantener tal actividad. Así el cerebro necesita el 60% de la glucosa total requerida por el individuo y el 20% del oxígeno total consumido. En la medida que el cerebro no dispone de mecanismos de reserva de glucosa como acumular metabolitos de glucógeno, el aporte de glucosa y oxígeno debe ser constante. De esta idea se establece la relación directa entre incremento de actividad cerebral e incremento de consumo de glucosa y oxígeno. Ambos se envían a las neuronas por perfusión sanguínea capilar, lo que produce un incremento en la hemodinámica de la región. Por lo que, a través del flujo sanguíneo, el cambio de volumen sanguíneo y el consumo de glucosa y oxígeno se infiere una medida indirecta de la actividad cerebral. Si el estímulo que produce una determinada actividad cerebral es duradero, para mantener constante el aporte de glucosa y oxígeno surge un incremento de la densidad capilar y, por ello, un aumento del volumen cerebral total. El hecho de que el incremento de oxígeno provoque una mayor cantidad de sangre oxigenada es el centro argumental para los análisis de resonancia magnética funcional a partir de una técnica de contraste que depende del nivel de oxígeno en sangre y que se denomina efecto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) y que será la variable dependiente en los diseños experimentales con RMNf como medida indirecta de la actividad neuronal. Las propiedades magnéticas de la hemoglobina permiten asociar la técnica de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por:	Fecha:
FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

resonancia magnética y la actividad cerebral que subyace en la técnica de neuroimagen funcional. A lo largo del presente estudio se utilizarán las expresiones actividad (activación) funcional o respuesta hemodinámica para referirnos al efecto BOLD.

### 3.3 Adquisición y análisis de las imágenes de resonancia magnética

El equipo de RMN utilizado fue el GE 3.0T Signa Excite HD del Servicio General de Apoyo a la Investigación (SEGAI) sección RMN de la Universidad de La Laguna.

El volumen estructural convertido NIFTI para registro recoge 172 imágenes DICOM en T1 con el protocolo FSPGR 3D con ASSET para un resonador General Electric (GE) Signa Excite HD de 3T. TR: 8852 mseg., TE: 1756 mseg., FA: 10°, la dimensión de la imagen es de 256x256x172 y la dimensión del voxel es 1x1x1 mm, FOV: 25,6 y TI: 650 mseg.

La elección de uso del protocolo ASSET viene dada por las características de nuestros sujetos experimentales. Ya que este protocolo reduce a la mitad el tiempo de adquisición de imágenes estructurales, asumimos que convenía para pacientes con fobia cuyo síntoma principal es la ansiedad, reduciendo al mínimo necesario el tiempo que los sujetos estaban dentro de tubo de resonancia, que por lo general es sabido puede producir ansiedad en muchos sujetos. Además, previamente, al finalizar la entrevista se les preparaba para la situación experimental, desdramatizando el hecho y aportándoles información de la seguridad y pronto auxilio durante la situación experimental. Esto se reitera ya en el entorno experimental antes de comenzar, con buenos efectos puesto que de todos los sujetos solamente uno pidió ser sacado del equipo de resonancia a mitad de la sesión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Los 337 volúmenes funcionales generados en formato NIFTI se obtuvieron de la conversión de 10.784 imágenes DICOM registradas con Gradient Echo (TR= 2000 ms, TE= 30 ms, FA= 75°, FOV= 25.6, Dim. Image = 64x64x32, Dim. Vóxel = 4x4x4 mm).

### 3.3.1 Procesado y análisis de las imágenes de resonancia magnética nuclear funcional (RMNF)

El paquete de software SPM ha sido diseñado para el análisis de secuencias de datos de imágenes cerebrales. Las secuencias pueden ser una serie de imágenes de diferentes cohortes, o series temporales del mismo sujeto. Se trata de un software para estadística paramétrica en cartografía cerebral a fin de probar hipótesis en experimentos con neuroimagen. En nuestros análisis utilizaremos la versión SPM12 del Statistical Parametric Mapping (The FIL Methods Group, 1991, 1994-2017).

La mayoría de los equipos de resonancia magnética nuclear producen sus datos en el formato de imagen DICOM, sin embargo, nuestro software procesa imágenes en formato NIFTI, por lo que es preciso realizar la conversión utilizando la utilidad DICOM import del SPM12. Para ello, se seleccionan, en nuestro caso, las 172 imágenes DICOM y se convierten en un volumen NIFTI. Después, de forma similar, se convierten las 10.784 imágenes funcionales DICOM en 337 volúmenes NIFTI.

Antes de pre-procesar las imágenes, es conveniente asegurarse de que todas las imágenes tengan el mismo origen anatómico como punto origen (0, 0, 0) de un eje (x,y,z) de coordenadas en el espacio. Para ello, utilizando la herramienta “Display” del SPM12 (Figura 5), reorientamos tanto las imágenes estructurales como funcionales con el centro de coordenadas en la comisura

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



anterior en todos los sujetos tomando como referencia el volumen estructural. Si fuese necesario ajustaríamos con la misma herramienta el desplazamiento espacial fuera del eje formado por la comisura anterior y posterior tanto en traslación (x, y, z) como rotación (pitch, roll, yaw).

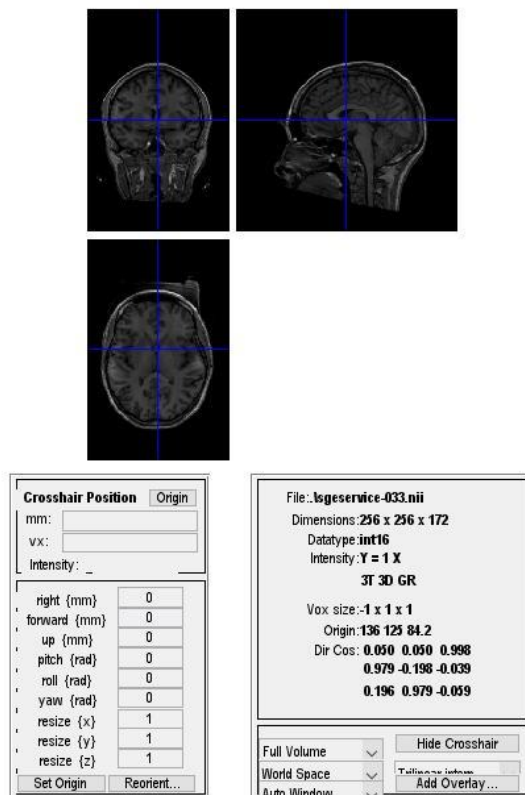


Figura 5: Ejemplo de reorientación desde el eje horizontal formado por la comisura anterior y la comisura posterior de la imagen estructural de uno de los sujetos. Y luego es aplicado a las imágenes funcionales.

En cuanto a los Dummy Scans, normalmente se recomienda eliminar los primeros escaneos del registro a fin de no introducir en nuestro análisis artefactos propios de las variaciones producidas por la por el proceso de estabilización de la máquina de resonancia al inicio del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

experimento. En nuestro caso particular no fue necesario puesto que el sistema con el que trabajamos ya las elimina por defecto, de tal manera que en las imágenes que guarda ya se han eliminado 10 pulsos, es decir, en nuestro caso con un TR de 2 segundos supone eliminar los primeros 20 segundos del registro, o lo que es lo mismo un bloque del diseño, que el sujeto está viendo en la condición de bloque con estímulo neutro.

### **A.- Pre-procesado espacial**

#### a) Realineamiento (Realign)

A lo largo del experimento, y a pesar que se instruye a los sujetos en que no deben moverse, se produce un movimiento mínimo de la cabeza que debe corregirse a posteriori. Es recomendable, y así hemos obrado, no aceptar imágenes que presenten movimientos superiores a los dos milímetros.

Para realinear las imágenes funcionales se utilizan la opción “Realign” del SPM12 (Figura 6) que estima el movimiento producido a los largos de todo el experimento y realinea las imágenes. En este proceso el programa genera un fichero de texto con dichos parámetros de movimiento para ser utilizados como regresores en el diseño estadístico. Además, se genera una imagen media de todas las funcionales (Mean Image) que será utilizada como referencia en el siguiente paso del pre-procesado.

Para el resto de opciones se utilizaron las marcadas por defecto en el SPM12 por ser las recomendadas en el manual del software en nuestro tipo de estudio (conducta a seguir en todo el procedimiento y que sólo se especificará y argumentará cuando la decisión difiera en este sentido).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

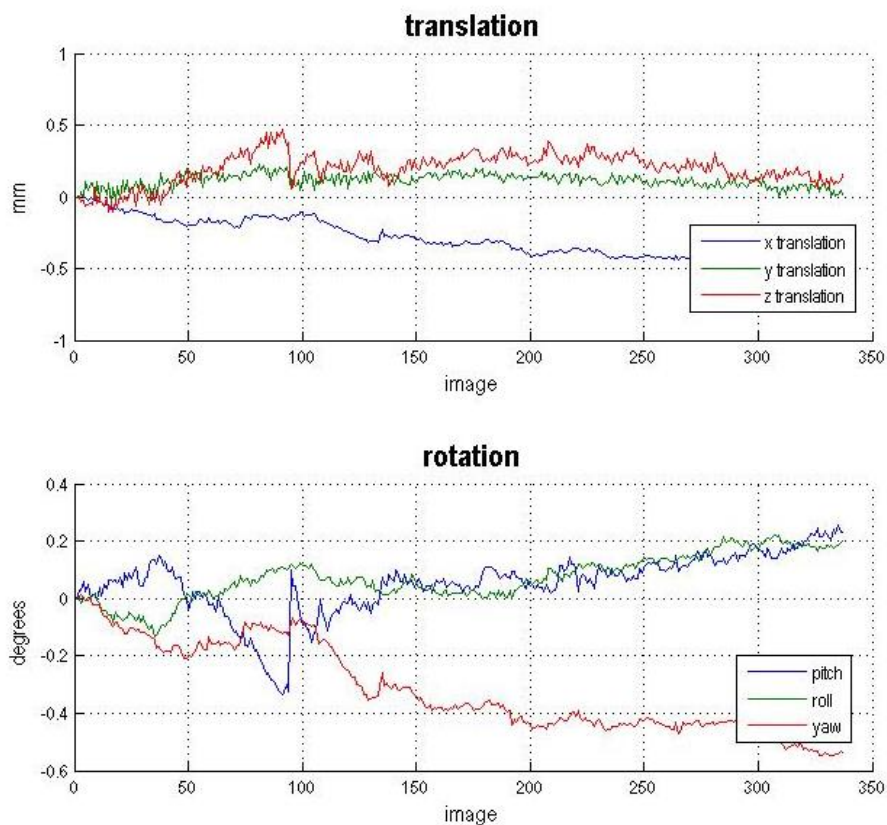


Figura 6: Movimientos de traslación y rotación de la cabeza del sujeto durante la prueba. Los expertos en neuroimagen funcional desaconsejan el uso de imágenes para su análisis con movimientos superiores a 2 milímetros.

b) Corregistrado (Coregister)

A través de interpolaciones y usando como imagen de referencia la media de todos los volúmenes funcionales obtenida en el realineamiento, se transforma, con la opción “Coreg”, el volumen estructural en función de los ajustes de movimiento realizado en los volúmenes funcionales (Figura 7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

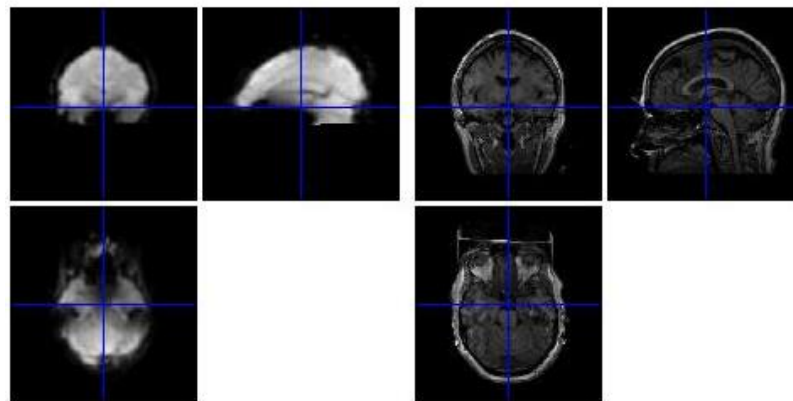
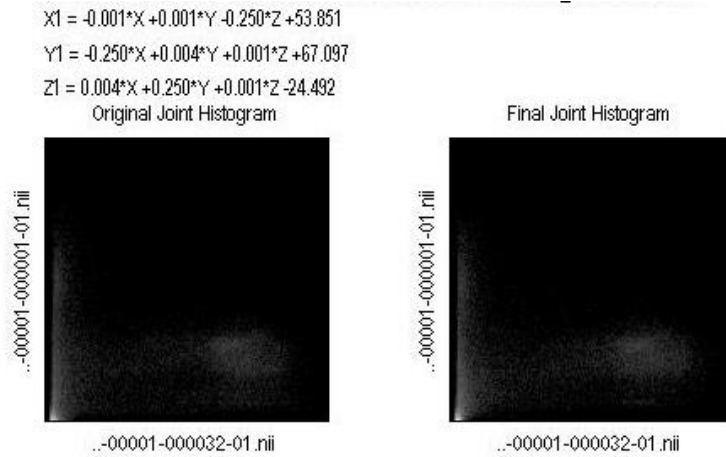


Figura 7: Proceso en el que se coregistra el volumen estructural con la imagen media de todos los volúmenes funcionales.

c) Segmentado (Segment)

Este procedimiento tiene como objetivos, primero, segmentar el volumen estructural en otros tres que se corresponden con la sustancia gris, la sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo construyendo los respectivos volúmenes resultantes. Y, segundo, ejecutar un algoritmo Forward

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

que calcula el campo de deformación del volumen estructural propio para el espacio NMI que se utilizará en el normalizado de las imágenes (Figura 8).

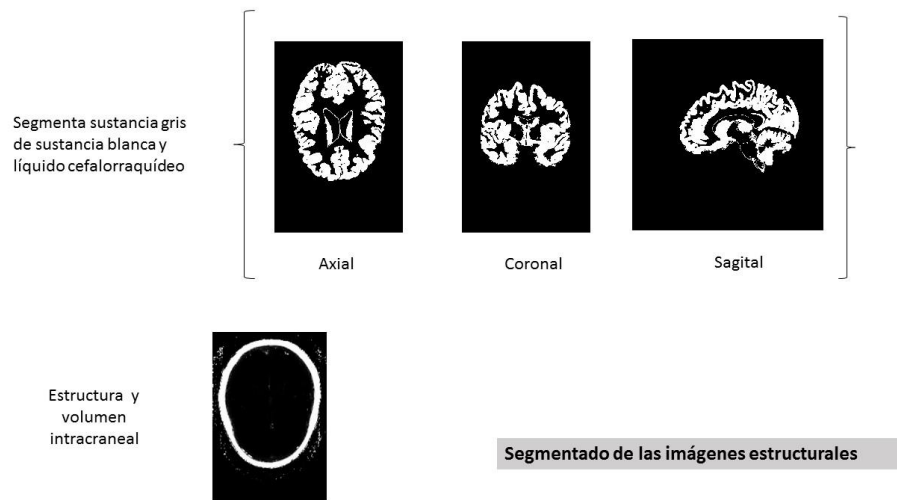


Figura 8: Proceso de segmentado de las imágenes estructurales, delimitación craneal y del campo de deformación.

d) Normalizado (Normalise)

Este paso es esencial a fin de poder realizar inferencias desde nuestros datos a la población normal. Para ello es necesario referir nuestras imágenes al atlas MNI.

Realmente realizamos dos procedimientos para el normalizado de nuestras imágenes: uno para el volumen estructural y otro para los volúmenes funcionales. En cada una introduciremos la dimensión tridimensional vóxel que elegimos en el registro de resonancia en cada tipo de imagen. Así, para el volumen estructural la dimensión del vóxel fue 1x1x1 mm mientras que para los volúmenes estructurales fue 4x4x4 mm Para llevarlo a cabo se usó la opción Normalise Write del SPM12.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

e) Suavizado (Smooth)

El último paso del pre-procesado espacial es la convolución de los volúmenes funcionales con un kernel gaussiano a fin de reducir ruido o diferencias residuales en las imágenes que serán analizadas en el procedimiento estadístico. Para ello, con la opción “Smooth” seleccionamos un FWHM (Full-Width at Half Maximum) como kernel gaussiano de 8 x 8 x 8 mm de amplio uso y consenso en los estudios de resonancia magnética funcional.

**B.- Análisis estadístico**

a) **Neuroimagen funcional**

El SPM12 fundamenta sus constructos estadísticos desde el Modelo Lineal General (MLG). Así los datos observados (Y), es decir, la señal del efecto BOLD, son el producto entre la matriz diseñada para las variables registradas (X) por los diversos parámetros ( $\beta$ ) que puedan afectar al estudio. Además se tiene en cuenta un error residual de la medida que se añade al modelo (figura 9). Se trata de un modelo de regresión para cada vóxel simple, en nuestro caso con una dimensión de vóxel de 4x4x4 milímetros. Lo que supone que cuando se procede a resolver los contrastes estadísticos de interés, el modelo ya ha computado un procedimiento de regresión múltiple.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

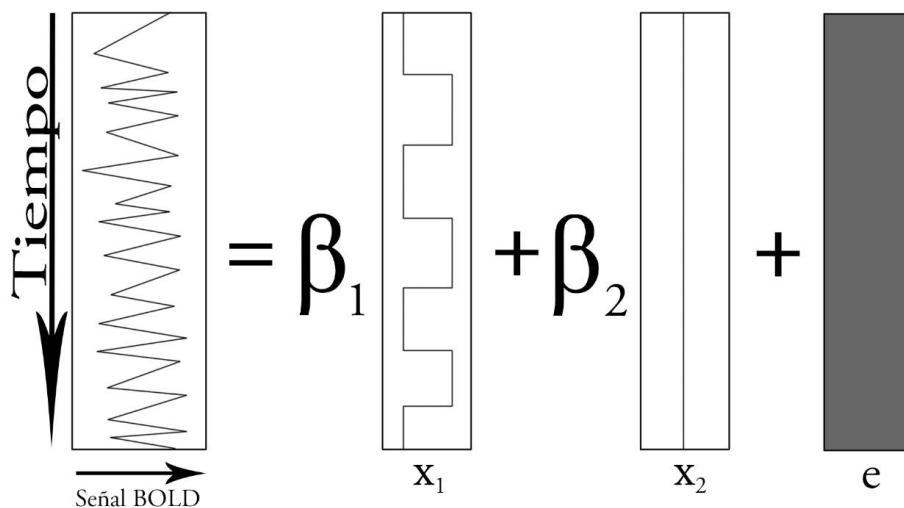


Figura 9: Modelo de regresión de vóxel simple. Lo que supone que cuando se procede a resolver los contrastes estadísticos de interés, el modelo ya ha computado un procedimiento de regresión múltiple.

En la figura 10 se recoge el diseño establecido para cada uno de nuestros análisis intra-sujeto (análisis de primer nivel). Así, la respuesta hemodinámica convolucionada con los estímulos presentados indicándole al programa SPM12 el tiempo de inicio en segundos de cada bloque de la presentación de estímulo y la duración del bloque (20 segundos). También se elimina el ruido de baja frecuencia con un filtro de paso alto (HPF) cuyo valor será el doble de la suma de la duración de un bloque con estímulo fóbico y un bloque con estímulo neutro ( $2 \cdot (20 + 20) = 80$ ) por lo que para nuestros análisis de resonancia magnética nuclear funcional se fija el valor de HPF en 80 segundos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

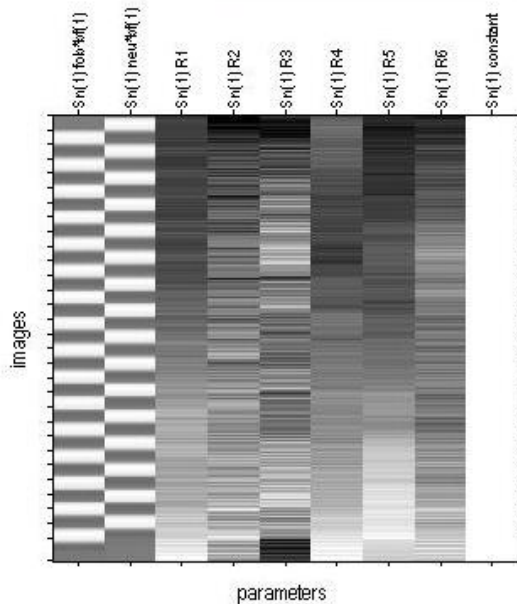


Figura 10: Diseño de intra-sujetos donde podemos ver las columnas de bloques con estímulos fóbicos y los bloques con estímulos neutros. Las últimas seis columnas representan los regresores de movimientos introducidos en el diseño.

Es importante comprender para entender los análisis estadísticos es que los parámetros pesan lo que pesen sus regresores. Así, en la figura 10 se observa que en nuestro diseño, además de las dos condiciones presentadas en bloques se han añadido 6 columnas donde se incorporan al análisis los datos de movimientos obtenidos por el realineamiento en el pre-procesado (tres de traslación y tres de rotación de la cabeza).

En el diseño que observamos en la figura 11, las dos primeras columnas corresponden a las dos condiciones que hemos presentado en bloque de vídeo de 20 segundos cada uno durante el registro de la resonancia magnética nuclear funcional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



Presentación de estímulos  
en  
Resonancia Magnética Nuclear  
funcional

(TR) 2 segundos x 10 pulsos = 20 segundos cada bloque



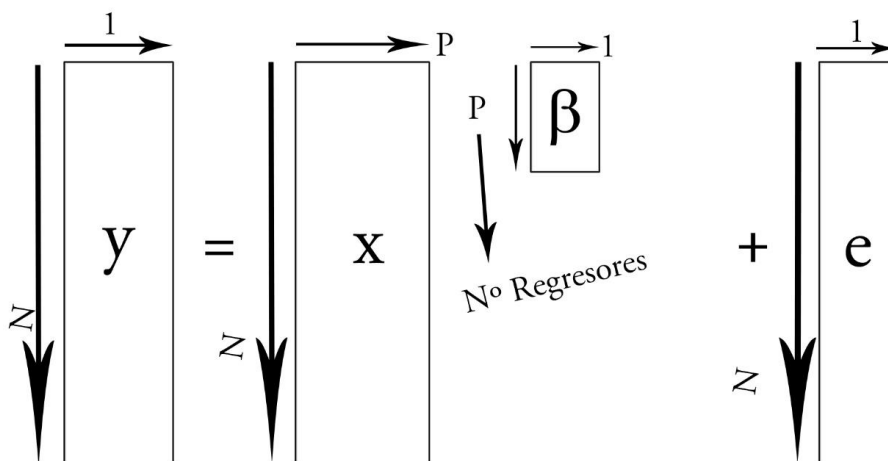
1 bloque dummy  
+  
16 bloques con estímulos fóbicos  
+  
16 bloques con estímulos neutros

*Figura 11:* Diseño de bloques para la presentación de estímulos durante la sesión de RMN. Con un TR de 2 segundos y una duración de 20 segundos por bloque se pueden dar 10 pulsos de gradiente Echo a cerebro completo para registrar su actividad funcional.

Nuestra ecuación final para el análisis estadístico resultante (Figura 12) cuando se han registrado todos los escaneos (N) del estudio con resonancia magnética nuclear funcional.

El protocolo estadístico seguido en el presente estudio fue el análisis de efectos aleatorios (Random Effect Analysis) con dos niveles de análisis. Un primer nivel para el análisis intra-sujeto, y un segundo nivel para análisis intra e inter-grupo. Este protocolo es el recomendado por el programa SPM12 para aquellos análisis estadísticos que pretendan inferir los resultados a la población.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. <i>Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a></i>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



$$[Y] = [X] * [\beta] + [\epsilon]$$

Figura 12: En la matriz de diseño se debe incluir los factores conocidos a controlar estadísticamente, pero además entran los factores potenciales de confusión. En nuestro caso entra como regresor la edad de los sujetos.

El SPM sólo devuelve tres tipos de estadísticos: Z, F y t. Las puntuaciones Z se asocian a la intensidad de la activación hallada. El estadístico F sólo aporta información acerca de si una activación es o no estadísticamente significativa. Y, por último, el estadístico t aporta información acerca de la dirección de la activación. En ese sentido, en nuestros análisis utilizaremos F para detectar posibles activaciones funcionales, pero se utilizará el estadístico t para conocer la dirección que toma que toma la significación estadística de una activación cuando comparemos grupos y condiciones experimentales.

En cuanto al nivel de significación de una activación, en esta investigación se utilizará el criterio  $p < 0,001$  sin ningún algoritmo de corrección. Esta decisión se toma debido a la polémica metodológica surgida con el corrector Family Wise (FWE) recientemente (Eklund, Nichols y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Knutsson, 2016). Estos correctores son implementados para eliminar activaciones que puedan ser falsos positivos, hemos incorporado el criterio al uso de aceptar 10 vóxeles para considerar una activación (Friston, 1994). Este criterio se fijó para dimensiones de vóxel funcionales de 2 x 2 x 2 mm (8 mm<sup>3</sup>) por lo que al multiplicar por 10 el volumen resultante de activación sería 80 mm<sup>3</sup>. En nuestro caso, que utilizamos vóxeles de 4 x 4 x 4 mm (64 mm<sup>3</sup>) en los estudios funcionales, utilizaremos dos vóxeles por clúster para considerar una activación, ya que al multiplicar 64 por 2 el volumen resultante sería 128 mm<sup>3</sup>, superior al criterio de uso frecuente cuando se utilizan p no corregidas. Con lo que se asume que la posibilidad de elección de falsos positivos está controlada. Si por alguna circunstancia propia del estudio hubiera que ser más permisivo con el nivel de significación estadística se contrarrestaría la probabilidad de encontrar activaciones falsas positivas incrementando este volumen, reduciendo la probabilidad de agrupamiento de vóxeles por azar. En todo caso, introducimos la d de Cohen (Cohen, 1962) para cada estructura cerebral hallada como activa a fin de conocer el tamaño del efecto encontrado.

Por último, las imágenes fueron referidas a las coordenadas en el espacio del cerebro estándar del Instituto Neurológico de Montreal (MNI: Brain Standard Space of Montreal Neurological Institute) para cerebro de un ser humano occidental, perfil al que se ajusta nuestra muestra.

- Estadística de primer nivel

La comparación realizada en este nivel fue si había diferencias entre el tipo de estímulo presentado en cada sujeto. Con la prueba t se direccionó el estudio de esas diferencias en las dos posibles para la hipótesis alternativa, es decir *activaciones en estímulo fóbico mayor que en estímulo neutro* y *activaciones en estímulo neutro mayor que en estímulo fóbico* con respecto a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

la respuesta hemodinámica BOLD. En el primer caso tendríamos las activaciones cerebrales propias de los estímulos fóbicos, mientras que en el segundo obtendríamos las activaciones propias de los estímulos neutros.

Las activaciones funcionales resultantes de la convolución de la respuesta BOLD con la presentación de estímulos fóbicos y neutros en cada sujeto se llevaron a los análisis de segundo nivel.

- Estadística de segundo nivel

A este nivel se realizan los análisis estadísticos intra e inter-grupo para responder a los requerimientos de los objetivos de este trabajo de investigación y que serán detallados en el apartado de resultados del mismo.

**b) Efectos de la distancia a la que el sujeto con fobia percibe el estímulo fóbico y de la cantidad de estímulos que aparece en imagen.**

A partir del grupo de participantes con fobias que pasaron por vídeos de imágenes reales, realizamos un diseño factorial con tres factores: tipo de estímulo con los niveles fóbico y neutro, cantidad con los niveles uno y varios (tres estímulos presentes), distancia con los niveles cerca, para un primer plano del estímulo, y lejos cuando el estímulo estaba al fondo de la escena. Este procedimiento se realiza tanto para los estímulos fóbicos como con los estímulos neutros. Estas condiciones están incorporadas en los bloques de presentación de los vídeos 3D durante el registro de resonancia magnética nuclear funcional que se ordenaron de forma aleatoria también para esta condición.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

### 3.3.2.- Procesado y análisis de morfometría basada en vóxeles (MBV).

A partir el volumen estructural registrado (los parámetros de registro figuran en el apartado anterior) y utilizando el programa estadístico CAT12 (Computational Anatomy Toolbox for SPM) que se implementa como herramienta en el SPM12 se realiza el estudio de las variaciones de volumen estructural de las regiones cerebrales vóxel a vóxel entre sujetos con fobia específica y controles. De igual manera que en las RMNf, en este proceso también se hace un preprocesado centrado fundamentalmente en el segmentado de las imágenes en materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo. Las imágenes fueron normalizadas sobre la plantilla del espacio nativo con el algoritmo DARTEL que ofrece como ventaja un proceso de modulación no lineal de las imágenes (figura 13).

En el modelo se introduce el volumen intracraneal del sujeto como covariable (calculado por defecto por el CAT12). Todas las imágenes pasaron por un algoritmo que puntuaba la calidad de las imágenes estructurales. Los procedimientos se realizaron siguiendo las indicaciones del manual del CAT12 para poder hacer inferencias de las variaciones del volumen cerebral, poder referir los hallazgos a un atlas anatómico normalizado.

Las imágenes de nuestro estudio obtuvieron clasificación entre satisfactoria alta y buena alta. Lo que implica que las imágenes son aptas para un estudio de morfometría (Figuras 14 y 15). Tal verificación de calidad ha sido importante para nuestro estudio pues al elegir el protocolo ASSET para la adquisición de las imágenes estructurales y reducir el registro de imágenes a la mitad de tiempo debido a la posible ansiedad de los participantes con fobia provocada por un exceso de tiempo dentro del resonador.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

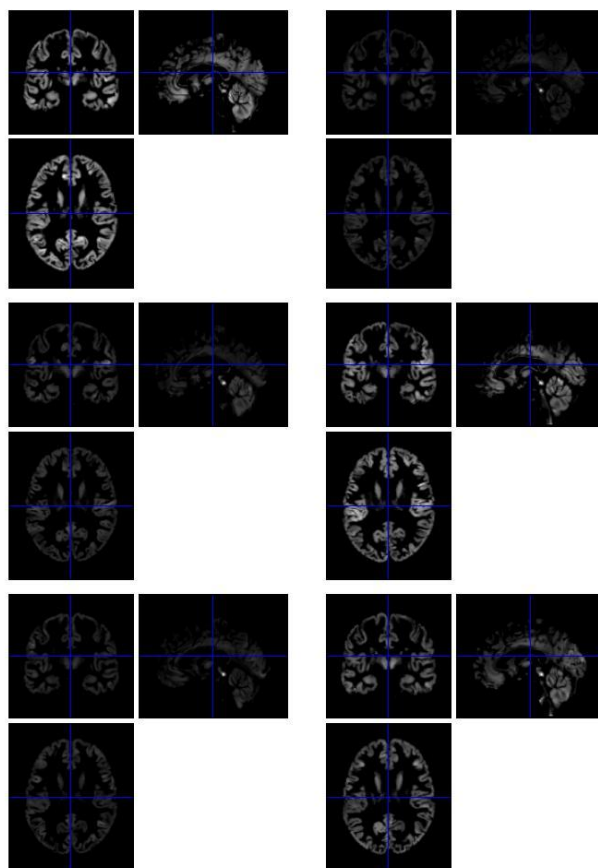


Figura 13: Segmentado del volumen estructural, se aprecia que el resultado final es mucho más preciso que en el segmentado para RMNf.

Image quality definition	excellent	good	satisfactory	sufficient	critical	unacceptable / failed										
BWP noise (in percent)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20			
BWP bias (in percent)	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	300	400			
resolution RES (mm)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	4.0	5.5			
Quality ratings																
percentaged rating points (rps)	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	25	0			
linear rating scale	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	8	10.5			
nominal numbers	1+	1	1-	2+	2	2-	3+	3	3-	4+	4	4-	5+	5	5-	6
nominal letters	A+	A	A-	B+	B	B-	C+	C	C-	D+	D	D-	E+	E	E-	F
description	excellent		good			satisfactory			sufficient			critical		unacceptable / failed		

Figura 14: Graduación de calidad de las imágenes estructurales para realizar un estudio MBV. Tomado de la página web del software CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

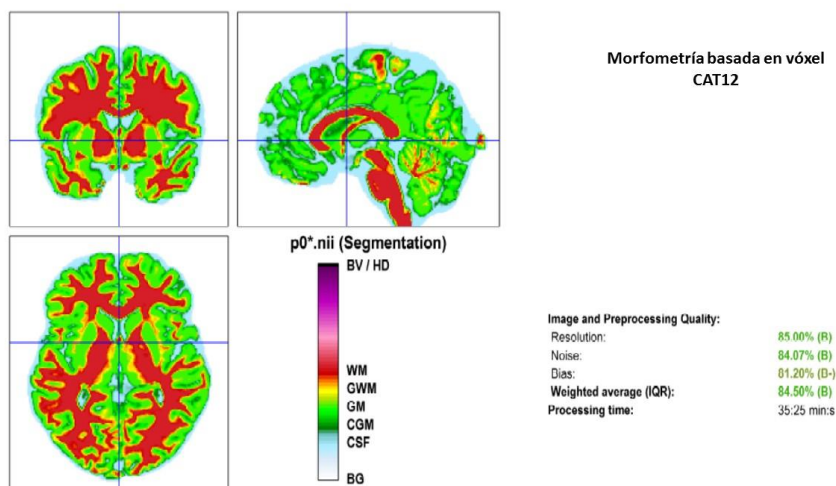


Figura 15: Resultado final del pre-procesado para CAT12 y la valoración de calidad de imagen de este sujeto.

La estadística que se realiza es MBV es de segundo nivel y el procedimiento se detalla paso a paso en el apartado de resultados.

### 3.3.3.- Análisis de conectividad funcional.

A partir de los datos obtenidos en el presente estudio acerca del patrón actividad funcional que se produce en el cerebro de un sujeto con fobia específica a pequeños animales, podemos estudiar la correlación de que dos o más regiones se activen conjuntamente.

A tal fin se toman para un análisis de componentes independientes (ICA) todas las imágenes funcionales de todos los sujetos del grupo de sujetos con fobia a los que se les presentaron imágenes grabadas en video 3D del pequeño animal al que el sujeto tiene fobia en movimiento (20 sujetos). Se utiliza sólo este grupo para evitar introducir el efecto diferencial de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

las imágenes de realidad virtual. A demás este estudio se realiza con posterioridad al estudio funcional y ya sabemos que se trata del grupo que presenta un mayor abanico de activaciones congruentes con el modelo teórico, que ofrece altas intensidades de activación funcional que facilita el análisis evitando activaciones dudosas.

Para la obtención de las componentes independientes a estudiar se utilizó el programa GICA (Group ICA) con el algoritmo Fast ICA junto con otro algoritmo de estabilidad ICASSO (combinación frecuente en este tipo de análisis). Las escalas de intensidad se dan en puntuaciones Z. Y el tipo de cortes elegido para las imágenes es el axial.

La estadística parte de la premisa que la señal a analizar es estadísticamente independiente, y no gaussiana como ocurre con el SPM, por lo tanto son las distribuciones de probabilidad de la información de la señal original las que caracteriza las observaciones y la separación de los componentes. Se fundamenta en la separación ciega de señales, es decir, no se asume una distribución estadística gaussiana (normal) sino por la distribución generada por los cálculos de probabilidad realizados sobre la señal fuente (original).

Una vez obtenidas las componentes se procede a un análisis de correlaciones de la red de conectividad funcional temporal (FNC Correlations) a fin de estudiar la correlación de conectividad funcional entre las regiones cerebrales que conforman las componentes independientes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



### III. Resultados

La edad de los participantes con fobia (media= 35,55 años, d.t.= 10,72) resultó ser mayor que la edad de los controles (media= 21,75 años, d.t.=4,69) significativamente ( $t_{71}=7,15$   $p<0,001$ ). Por lo que en los análisis en los que se comparó a los participantes fóbicos con los controles se introduce la variable edad como covariable. Los efectos producidos por la covariable edad se detallan en el anexo I.

#### 1.- Instrumentos.

Las puntuaciones obtenidas por los participantes en los diferentes cuestionarios se detallan en la tabla 2.

<i>Cuestionario</i>	<i>Grupo</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>
<i>Inventario S-R</i>	Participantes con fobia	28,94	8,096
	Participantes sin fobia	12,84	7,833
<i>Ansiedad HARS</i>	Participantes con fobia	20,92	8,716
	Participantes sin fobia	1,16	2,048
<i>Ansiedad BAI</i>	Participantes con fobia	17,06	12,804
	Participantes sin fobia	6,03	4,604
<i>Ansiedad HAD</i>	Participantes con fobia	7	3,641
	Participantes sin fobia	5,32	3,866
<i>Depresión HAD</i>	Participantes con fobia	3,94	3,749
	Participantes sin fobia	2,57	2,774
<i>Autoeficacia EAG</i>	Participantes con fobia	20,94	6,297
	Participantes sin fobia	27	5,302

<b>Obsesivo (IPDE)</b>	Participantes con fobia	2,83	1,844
	Participantes sin fobia	2,62	1,57
<b>Evitativo (IPDE)</b>	Participantes con fobia	2,17	1,63
	Participantes sin fobia	2,16	1,463
<b>Dependiente (IPDE)</b>	Participantes con fobia	2,14	1,988
	Participantes sin fobia	1,59	1,142

Tabla 2: Puntuaciones medias obtenidas por los participantes en las escalas y cuestionarios utilizados.

a) Inventario S – R

La media de puntuación de los participantes con fobia fue significativamente mayor que la del grupo de participantes sin fobia ( $F_1=47,169$ ,  $p<0,001$ ,  $d\text{-cohen}=1,63$ ) (figura 16).

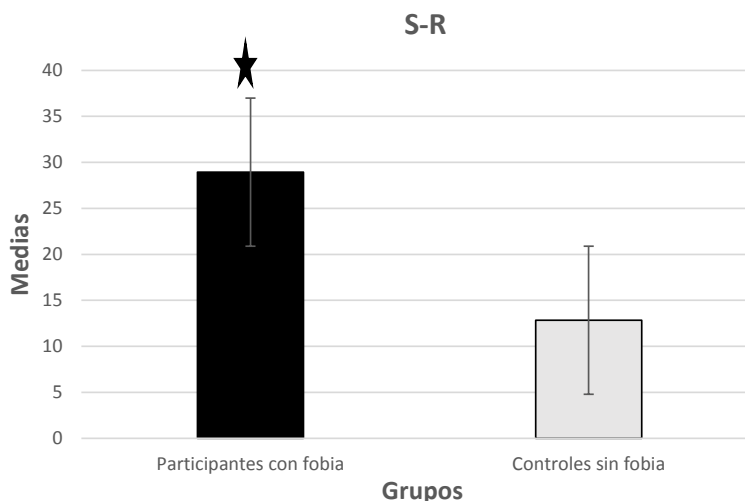


Figura 16: Puntuaciones promedio en el inventario S-R para participantes con fobia y controles.

Las puntuaciones promedio en el inventario S-R nos sirve para discriminar al grupo experimental como de participantes con fobia específica y al grupo control como de participantes sin fobia específica. Además, por las puntuaciones medias, los participantes con fobia tienden a responder con ansiedad en situaciones fóbicas.

b) Ansiedad HARS

El grupo de participantes con fobia obtiene puntuaciones más altas, de forma significativa, que el grupo control, en el que las puntuaciones están muy próximas a cero ( $F_1= 77,446$ ,  $p<0,001$ ,  $d\text{-cohen}=2,089$ ) (figura 17).

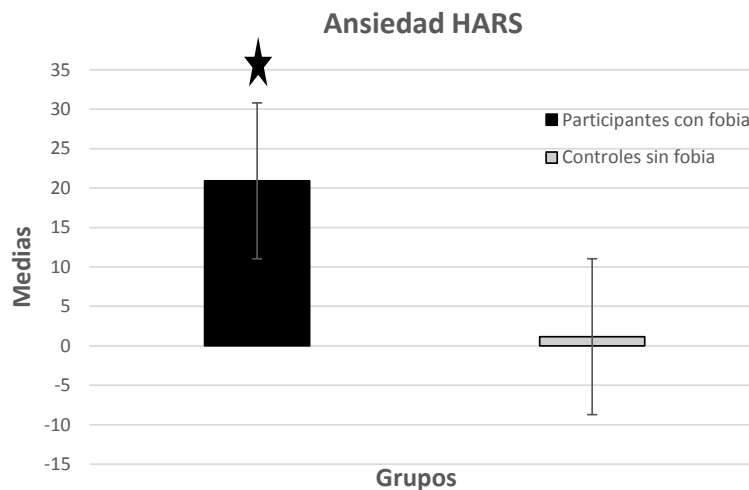


Figura 17: Puntuaciones promedio en el cuestionario HARS para participantes con fobia y controles.

Al referirse cada participante a la situación de estar en presencia del estímulo fóbico nos sirve como medida subjetiva del nivel de ansiedad de los participantes en un contexto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

temido para un participante con fobia. Y, en este sentido, también discrimina bien el grupo de participantes con fobia de los participantes sin fobia.

c) Ansiedad BAI

La medida de las puntuaciones en este cuestionario de los participantes con fobia es significativamente mayor que la de los participantes sin fobia ( $F_1=13,917$ ,  $p<0,001$ ,  $d-Cohen=0,886$ ) (figura 18).

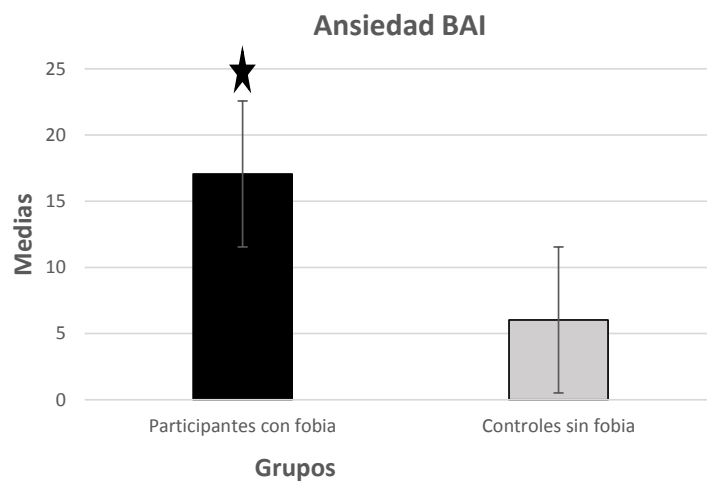


Figura 18: Puntuaciones promedio en el inventario BAI para participantes con fobia y controles.

La ansiedad aquí fue referida a aspectos cotidianos de la vida, lo que entendemos que, aunque se observa que los participantes con fobia específica puntúan más alto en ansiedad, no significa que los participantes sin fobia no hayan pasado por episodios de ansiedad que puedan quedar marcado en el cuestionario, y eso puede explicar que aunque el tamaño del efecto es grande no lo sea tanta como el obtenido en ansiedad HARS.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

d) Ansiedad HAD.

Las medias en las puntuaciones de los participantes con fobia eran mayores que la de los participantes sin fobia, pero la diferencia no es estadísticamente significativa ( $F_1 = 2,421$ ,  $p=0,124$ ).

e) Depresión HAD

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $F_1 = 2,647$ ,  $p=0,108$ ), aunque los participantes con fobia puntuasen más alto. En conclusión, se puede decir que la última semana, en términos de Ansiedad y Depresión, para ambos grupos no ha sido diferente de lo normal.

f) Autoeficacia EAG

La media de las puntuaciones de los participantes sin fobia fue significativamente mayor a la de los participantes con fobia ( $F_1 = 11,08$ ,  $p < 0,001$ ,  $d\text{-Cohen} = 0,79$ ) (figura 19).

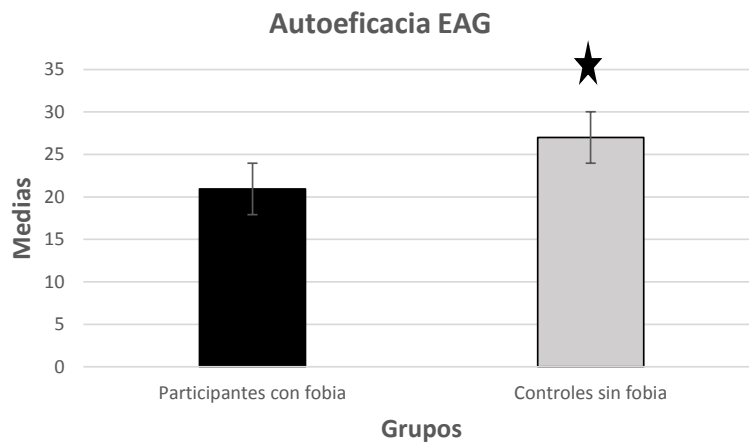


Figura 19: Puntuaciones promedio en el cuestionario EAG para participantes con fobia y controles

Por lo que los participantes sin fobia se ven a sí mismos más eficaces que los participantes con fobia específica.

g) Escalas asociadas a la ansiedad en IPDE

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las escales incluidas (Obsesivo ( $F < 1$ ), Evitativo ( $p > 0,05$ ) y Dependiente ( $p > 0,05$ ). En este sentido los grupos fueron similares apuntando a la normalidad pues las medias de los grupos no superan el punto de corte de las escalas.

Además, y tal como se especificó en el apartado dedicado al método, los resultados de los cuestionarios fueron verificados a partir de la Entrevista Diagnóstica Compuesta (CIDI) al tiempo que sirvió para confirmar el criterio de inclusión de los participantes en los grupos.

## 2.- Morfometría basada en vóxeles

Se realizó un ANCOVA con dos factores (grupo y género) y la edad de los participantes como covariable para conocer si había diferencias estadísticas significativas entre los factores y, además, saber cómo interaccionan. Las variables dependientes fueron el Volumen Intracraneal Total (VIT), el Volumen de Materia Gris (VMG) y el Volumen de Materia Blanca (VMB) extraídos del análisis de morfometría basada en vóxeles (MBV).

El efecto de la covariable no resultó significativo en ninguna de las variables medidas (VIT:  $F < 1$ ; VMG:  $p > 0,05$ ; VMB:  $p > 0,05$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

La interacción entre el factor grupo y el factor género no resultó ser estadísticamente significativa en Volumen Intracraneal Total ( $F_1=0,71$ ,  $p=0,680$ ), ni para el Volumen de Materia Gris ( $F_1=0,119$ ,  $p=0,734$ ) o el volumen de Materia Blanca ( $F_1=1,172$ ,  $p=0,293$ ) (figura 20).

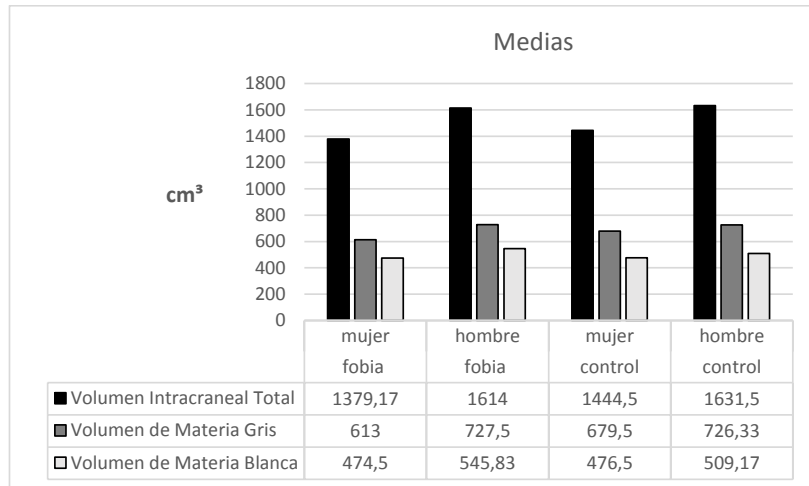


Figura 20: Medidas de volumen intracraneal, de materia gris y materia blanca obtenidos en morfometría basada en vóxeles por género.

Se obtuvo un efecto principal del factor género. El Volumen Intracraneal Total resultó ser mayor en los hombres que en las mujeres ( $F_1=12,283$ ,  $p=0,002$ ) (figura 21).

----- Salto de página para figura -----

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

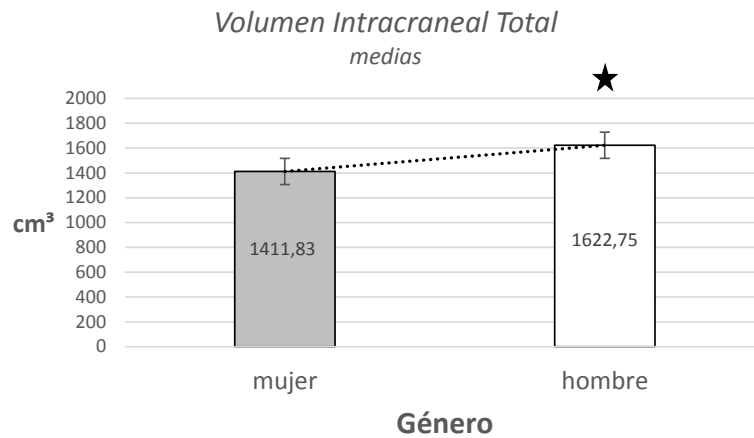


Figura 21: Diferencias por género en el volumen intracraneal total obtenido en morfometría.

También nos encontramos que los hombres presentaban un Volumen de Materia Gris mayor que las mujeres ( $F_1=10,08$ ,  $p=0,005$ ) (figura 22).

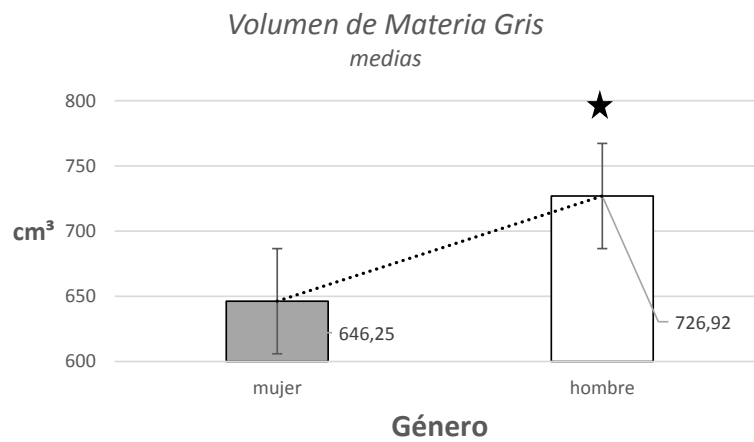


Figura 22: diferencias por género de volumen de materia gris obtenido en morfometría basada en vóxeles.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



Sin embargo no encontramos efecto principal del género para el Volumen de Materia Blanca ( $F_1=1,818$ ,  $p=0,193$ ).

A la vista del efecto del género en morfometría basada en vóxeles, se incluyen en los análisis, además del factor grupo (participantes fóbicos vs no fóbicos), el factor género (hombres vs mujeres). Para esto, a partir de las imágenes estructurales T1 obtenidas para cada participante y previamente pre-procesadas para morfometría, se realiza un diseño factorial 2x2.

Se encontró un efecto principal del factor grupo, siendo los volúmenes de las regiones cerebrales de los participantes con fobia mayores que la de los participantes sin fobia (Figura 23 y Tabla 3).

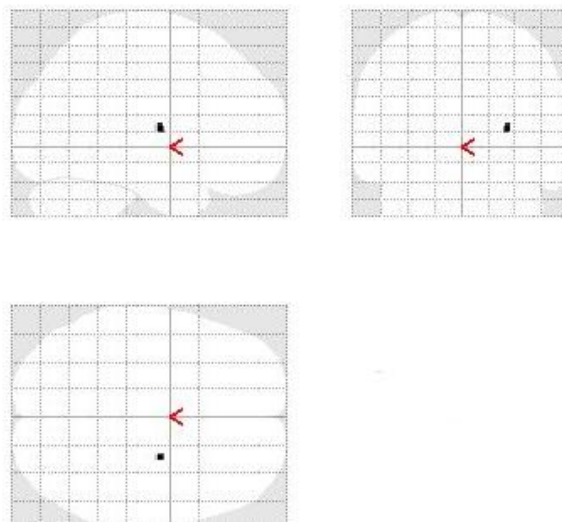


Figura 23: Localización cerebral de la diferencia de volumen del Putamen derecho en morfometría basada en vóxeles.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Región	Hemisferio	Coordenadas	t	Porcentaje de ajuste al atlas anatómico
Putamen	Derecho	27, -9, 9	3,69	100

Tabla 3: Diferencia de volumen en morfometría basada en vóxeles en el putamen derecho, mayor para los participantes con fobia específica.

Efecto principal del factor grupo cuando los volúmenes en morfometría de las regiones cerebrales de los controles son mayores que en los participantes con fobia (Tabla 4).

Región	Hemisferio	Coordenadas	t	Porcentaje de ajuste al atlas anatómico
Giro Frontal Medial	Izquierdo	-30, 0, 66	5,40	58%
Giro Frontal medial	Izquierdo	-32, 45, -8	4,73	100%
Giro Temporal Inferior	Derecho	53, -53, -27	4,41	88%
Giro Supramarginal	Derecho	66, -47, 27	4,38	65%
Giro Temporal medio	Derecho	59, -11, -23	4,32	92%
Corteza orbito Frontal posterior	Izquierdo	-20, 29, -14	4,12	63%
Giro Parietal inferiorl	Derecho	59, -27, 54	3,94	70%
Corteza Orbito frontal anterior	Izquierdo	-23, 50, -15	3,89	82%
Giro Frontal inferior orbitalis	Izquierdo	-33, 33, -6	3,86	100%
Giro Temporal Superior	Derecho	62, -35, 23	3,85	69%
Giro Temporal inferior	Derecho	45, -6, -30	3,84	89%

<b>C. Occipital medio</b>	Izquierdo	-32, -86, 14	3,80	100%
<b>Giro Frontal inferior orbitales</b>	Izquierdo	-45, 27, -8	3,79	100%
<b>C. Occipital inferior</b>	Izquierdo	-39, -78, -9	3,68	100%
<b>Giro Frontal superior</b>	Derecho	18, 63, 26	3,68	100%
<b>Giro Angular</b>	Derecho	39, -59, 45	3,65	100%
<b>Giro Frontal superior medial</b>	Derecho	5, 24, 42	3,59	100%
<b>Giro Temporal medio</b>	Izquierdo	-54, -23, -17	3, 58	100%
<b>Giro Frontal inferior opercularis</b>	Izquierdo	-35, 17, 15	3,55	100%

Tabla 4: Regiones cerebrales con mayor volumen en morfometría basada en vóxeles para los controles que para los participantes con fobia.

Se encontró un efecto de interacción entre el factor grupo y el factor género. El análisis de dicha interacción mostró que las diferencias en volúmenes entre hombre y mujeres sólo ocurrió en el grupo de no fobia (controles) para las regiones cerebrales: giro lingual, giro postcentral, giro frontal medio giro precentral y precuneus (Tabla 5).

Región	Hemisferio	Coordenadas	F	Porcentaje de ajuste al atlas anatómico
<b>Giro lingual</b>	Derecho	18, -56, -6	19,42	100
<b>Giro Postcentral</b>	Izquierdo	-45, -26, 48	19,08	59
<b>Giro Frontal medio</b>	Derecho	33, 44, 27	18,88	97
<b>Giro Precentral</b>	Izquierdo	-53, 5, 23	16,34	70
<b>Precuneus</b>	Derecho	8, -44, 56	16,19	100

Tabla 5: Interacción grupo por género en medida de volumen en morfometría basada en vóxeles.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

### 3.- Resonancia magnética nuclear funcional. (RMNF)

En una primera revisión de los datos parecería que, en términos generales, los participantes con fobia específica tienen las regiones que estadísticamente aparecen como significativas con intensidades mayores que los controles. Sin embargo, la intensidad global de las activaciones no es significativamente diferente entre participantes ( $F_1=0,265$ ;  $p= 0,607$ ). Tal y como veremos en las páginas que prosiguen a lo largo de la exposición de los resultados, las diferencias vendrán dadas en el término de actividad focal y de la asimetría regional funcional.

Sin embargo, en lo que al factor tipo de imagen se refiere (real vs. virtual), encontramos que, de forma significativa, las imágenes reales producen más activación funcional en el cerebro que las imágenes en realidad virtual ( $F_1=14,835$ ;  $p<0,001$ ). No se encontró el efecto de la interacción tipo de imagen y el factor grupo.

En las páginas que vienen a continuación presentamos los resultados, región por región, a través de los patrones de funcionamiento cerebral en las diferentes condiciones experimentales por las que pasaron los participantes. En la información añadida en las tablas incorporadas se muestran los datos de las coordenadas en el espacio para la región activa, el hemisferio donde se encuentra la activación funcional, los valores del estadístico F, z y tamaños del efecto según d de Cohen.

#### 3.1.- Análisis intra-grupo por tipo de imagen y estímulo

##### A.- Videos de imágenes reales en 3D

A.1. Participantes con fobia específica a pequeños animales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

### A.1.1. Estímulos fóbicos.

Las regiones cerebrales que mostraron activaciones funcionales de los participantes con fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo fóbico en vídeo de imagen real se corresponden con las descritas para el procesamiento de las fobias específicas (tabla 6).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1,18</sub>	Z	d - Cohen
<b>Cerebelo Crus 1</b>	-46, -64, -22	Izquierdo	99,82	5,63	3,201
	-18, -84, -22	Izquierdo	76,73	5,28	2,806
<b>Cerebelo 6</b>	38, -68, -22	Derecho	101,06	5,65	3,22
	-30, -52, -27	Izquierdo	115,95	5,83	3,45
<b>C. Occipital superior</b>	26, -68, 42	Derecho	198,27	6,51	4,51
	-26, -72, 22	Izquierdo	191,84	6,47	4,437
<b>C. Occipital medio</b>	42, -68, 6	Derecho	312,11	7,06	5,66
	-30, -76, 18	Izquierdo	248,90	6,79	5,054
<b>C. Occipital inferior</b>	46, -76, -2	Derecho	305,29	7,04	5,597
	30, -80, -10	Derecho	239,43	6,74	4,957
	-26, -88, -6	Izquierdo	231,46	6,70	4,874
	-34, -84, -10	Izquierdo	230,27	6,70	4,861
<b>Giro Fusiforme</b>	-42, -72, -18	Izquierdo	288,42	6,97	5,441
<b>Giro Temporal medio</b>	46, -72, -2	Derecho	383,93	7,31	6,277
<b>Amígdala</b>	22, 0, -10	Derecho	85,47	5,42	2,962
	30, 0, -14	Derecho	51,88	4,74	2,307
	-30, -4, -22	Izquierdo	86,70	5,44	2,983
	-22, 0, -18	Izquierdo	66,10	5,07	2,605
<b>Hipocampo</b>	26, -28, -6	Derecho	223,47	6,66	4,789
	18, -24, -10	Derecho	102,42	5,66	3,242
	-18, -28, -6	Izquierdo	159,67	6,24	4,048
	-30, -28, -10	Izquierdo	147,03	6,13	3,884
<b>Giro Parahipocampal</b>	-30, -4, -26	Izquierdo	73,10	5,21	2,739
<b>Insula</b>	42, 24, -6	Derecho	95,41	5,57	3,129
	38, 32, 6	Derecho	29,59	3,97	1,743
	-30, 28, -2	Izquierdo	26,13	3,80	1,638
	-38, 20, -6	Izquierdo	25,97	3,79	1,633
<b>Cingulado posterior</b>	6, -40, 6	Derecho	21,08	3,51	1,471
	-10, -44, 10	Izquierdo	25,78	3,78	1,627
<b>Cingulado medio</b>	10, -40, 50	Derecho	27,73	3,88	1,687
	18, -36, 46	Derecho	27,56	3,87	1,682
	-14, -28, 42	Izquierdo	28,83	3,93	1,72
	-10, -44, 42	Izquierdo	21,20	3,51	1,475

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

	-6, -44, 54	Izquierdo	20,16	3,45	1,438
<b>Cíngulo anterior</b>	-2, 28, -2	Izquierdo	19,61	3,41	1,419
<b>Tálamo</b>	22, -20, 2	Derecho	114,48	5,81	3,428
	14, -28, -2	Derecho	68,71	5,13	2,655
	-18, -28, -2	Izquierdo	99,74	5,63	3,199
<b>Globo Pálido</b>	18, 0, 2	Derecho	50,40	4,70	2,274
	14, 0, -6	Derecho	48,77	4,66	2,237
	-14, 0, 2	Izquierdo	57,08	4,87	2,42
	-10, 4, -6	Izquierdo	53,61	4,79	2,346
<b>Cuerpo Caudado</b>	-18, -16, 22	Izquierdo	18,44	3,33	1,376
<b>Putamen</b>	30, -20, 6	Derecho	20,78	3,49	1,46
	-26, 16, 6	Izquierdo	21,55	3,54	1,487
<b>C. Prefrontal Orbital</b>	38, 24, -14	Derecho	55,58	4,84	2,388
	-34, 36, -10	Izquierdo	54,82	4,82	2,372
	-30, 32, -14	Izquierdo	52,41	4,76	2,319
<b>C. Prefrontal dorsolateral</b>	-54, 16, 2	Izquierdo	96,13	5,58	3,141
<b>Precuneus</b>	-10, -76, 46	Izquierdo	65,96	5,07	2,602
	-14, -48, 46	Izquierdo	47,22	4,61	2,201

Tabla 6: Regiones cerebrales que mostraron activaciones funcionales de los participantes con fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo fóbico en vídeo de imagen real.

a) Actividad subcortical.

a.1) Tálamo: Presenta actividad funcional intensa en ambos hemisferios, pero con un pico de actividad hemodinámica muy intenso en hemisferio derecho.

a.2) Amígdala: En la amígdala se observa actividad cerebral funcional en ambos hemisferios de forma intensa.

a.3) Hipocampo: Muestra los valores de intensidad de la activación más altos entre las áreas subcorticales. Tal patrón de activación bilateral tiene un pico máximo en el hipocampo el hemisferio derecho.

a.4) Cuerpo Caudado: Se observa un patrón de activación unilateral izquierda no tan intenso como el visto en tálamo, amígdala o hipocampo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

a.5) Putamen: Presenta actividad bilateral a un nivel de intensidad similar al caudado.

a.6) Globo Pálido: De las estructuras del estriado es la que presenta mayor intensidad bilateral, a nivel de la observada en tálamo, amígdala o hipocampo.

b) Actividad Cortical.

b.1) Giro Cingulado:

b.1.3) Posterior: Encontramos una discreta actividad funcional bilateral.

b.1.2) Medio: Comprobamos la existencia de una extensa activación con una discreta intensidad de manera bilateral.

b.1.1) Anterior: Presenta activación funcional de forma unilateral a la izquierda.

b.2) Giro Parahipocampal: Se comprueba la existencia de una activación funcional del giro parahipocampal izquierdo de forma intensa.

b.3) Giro Fusiforme: Encontramos actividad intensa del giro fusiforme sólo en el hemisferio izquierdo.

b.4) Giro Temporal Medio: Se activa funcionalmente de forma intensa y unilateral derecha.

b.5) Precuneus: Se produce un patrón de activación intenso unilateral izquierdo.

b.6) Ínsula: Se comprueba la existencia de activación bilateral asimétrica en intensidad hacia el hemisferio derecho.

b.7) Corteza Occipital:

b.7.3) Circunvolución Occipital Superior: El patrón de actividad funcional es congruente con el encontrado en la circunvolución inferior y medio, es decir, bilateral intensa.

Firmado por:	Fecha:
FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

b.7.2) Circunvolución Occipital Medio: Se comprueba un patrón bilateral de activación funcional intensa de región inferior.

b.7.1) Circunvolución Occipital Inferior: Existe una activación bilateral muy intensa y extensa de esta circunvolución.

b.8) Corteza Prefrontal:

b.8.1) Orbital: La activación es intensa en ambos hemisferios aunque más extensa en hemisferio izquierdo.

b.8.2) Dorsolateral: Sólo muestra actividad funcional en el hemisferio izquierdo.

c) Cerebelo:

c.1) Crus 1: Se observa un patrón unilateral de activación muy intenso cuando el participante con fobia ve las imágenes con el estímulo fóbico.

c.2) Lóbulo 1: Presenta activación bilateral muy intensa en el lóbulo 6 del cerebelo.

Se observa una amplia activación cerebral diferencial de los participantes con fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos fóbicos en videos 3D con imágenes filmadas de la realidad (figura 24).

#### A.1.2 Estímulos neutros.

La presentación a los participantes con fobia de estímulos neutros a partir de videos con imágenes reales mostró producir activaciones cerebrales corticales a excepción de la amígdala y el hipocampo. (Tabla 7 y figura 25).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1,18</sub>	Z	d - Cohen
<b>Giro Fusiforme</b>	42, -60, -18	Derecho	165,30	7,84	4,119
	38, -80, -10	Derecho	124,76	7,30	3,578
	46, -72, -6	Derecho	109,13	7,03	3,347
	-42, -68, -10	Izquierdo	138,07	7,50	3,764
	-42, -76, -2	Izquierdo	125,13	7,30	3,584
<b>G. Frontal inferior</b>	54, 24, 22	Derecho	71,23	6,19	2,704
<b>G. Frontal superior</b>	2, 16, 50	Derecho	36,40	4,89	1,933
<b>Giro Precentral</b>	-38, -4, 42	Izquierdo	53,27	5,62	2,338
	-46, 8, 30	Izquierdo	31,80	4,62	1,807
<b>G. temporal superior</b>	34, 0, -18	Derecho	37,65	4,89	1,966
<b>Amígdala</b>	-26, 0, -22	Izquierdo	37,65	4,89	1,966
<b>Hipocampo</b>	26, -28, -6	Derecho	112,17	7,09	3,393

Tabla 7: Activaciones funcionales de los participantes con fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo neutro en vídeo de imagen real.

a) Actividad subcortical.

a.1) Amígdala: La activación observada es unilateral izquierda intensa.

a.2) Hipocampo: En los estímulos neutros sólo muestra actividad en hipocampo derecho.

b) Actividad cortical.

b.1) Giro Fusiforme: Presenta actividad bilateral simétrica en cuanto al nivel de intensidad y extensa mostrando varios picos de intensidad en el clúster.

b.2) Giro Temporal Superior: Se constata una actividad hemodinámica muy intensa en el hemisferio derecho.

b.3) Giro Precentral: Aparece intensamente activo en el hemisferio izquierdo.

b.4) Giro Frontal superior: Se encuentra una activación intensa en el hemisferio derecho.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

b.5) Giro Frontal inferior: Al igual que el superior muestra activación unilateral derecha, pero más intensa.

A.2. Participantes sin fobia específica.

A.2.1 Estímulos fóbicos.

La presentación al grupo control de estímulos fóbicos filmados en imágenes reales mostró producir activación cerebral intensa en las regiones implicadas en las fobias específicas (tabla 8).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1,18</sub>	Z	d - Cohen
<b>C. Occipital superior</b>	22, -76, 26	Derecho	93,54	5,63	3,098
<b>C. Occipital medio</b>	-42, -76, -2	Izquierdo	232,74	6,84	4,887
<b>C. Occipital inferior</b>	-30, -88, -6	Izquierdo	155,35	6,31	3,993
	-46, -68, -14	Izquierdo	145,89	6,23	3,869
	38, -80, -10	Derecho	168,25	6,42	4,155
	46, -68, -14	Derecho	114,40	5,91	3,426
<b>Giro Fusiforme</b>	42, -60, -18	Derecho	230,02	6,82	4,859
<b>Amígdala</b>	30, 0, -22	Derecho	38,69	4,39	1,993
	30, -4, -14	Derecho	35,83	4,28	1,918
	-26, 0, -18	Izquierdo	30,34	4,05	1,765
<b>Hipocampo</b>	26, -28, -6	Derecho	173,34	6,46	4,218
	34, -8, -18	Derecho	47,67	4,67	2,212
	22, -8, -14	Derecho	27,58	3,91	1,682
	-26, -28, -6	Izquierdo	102,12	5,75	3,237
	-30, -8, -22	Izquierdo	23,64	3,70	1,558
<b>Ínsula</b>	42, 24, -6	Derecho	24,81	3,77	1,596
	-30, 20, -18	Izquierdo	25,74	3,82	1,625
	-26, 8, -14	Izquierdo	19,02	3,40	1,397
<b>Cingulado medio</b>	-10, -24, 34	Izquierdo	24,72	3,76	1,593
<b>Tálamo</b>	18, -28, -2	Derecho	128,34	6,06	3,629
	-22, -24, 2	Izquierdo	76,16	5,35	2,796
<b>G. Pálido</b>	18, -4, -2	Derecho	30,37	4,05	1,765
	-18, -8, -2	Izquierdo	33,86	4,20	1,864
	-18, -4, -2	Izquierdo	31,99	4,12	1,812
	-10, 0, -6	Izquierdo	23,08	3,67	1,539
<b>Cuerpo Caudado</b>	14, 8, 10	Derecho	19,52	3,44	1,415

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por:	Fecha:
FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

<b>Putamen</b>	30, 0, -10	Derecho	22,79	3,65	1,529
<b>C. Frontal superior medial</b>	6, 64, 26	Derecho	42,48	4,52	2,088

Tabla 8: Activaciones funcionales de los participantes sin fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo fóbico en vídeo de imagen real.

a) Actividad subcortical.

a.1) Tálamo: Presenta actividad intensa en ambos hemisferios.

a.2) Amígdala: Presenta actividad bilateral más extensa en el hemisferio derecho.

a.3) Hipocampo: Al Igual que en la amígdala la actividad es bilateral y más extensa en hemisferio derecho, pero la intensidad de su activación es más intensa que en la amígdala.

a.4) Cuerpo caudado: Sólo presenta activación funcional en el hemisferio derecho.

a.5) Putamen: Sólo se observa actividad significativa el Putamen del hemisferio derecho.

a.6) Globo Pálido: Presenta activación bilateral con mayor extensión en el globo pálido izquierdo.

b) Actividad Cortical.

b.1) Giro Cingulado Medio: Se observa activada hemodinámica unilateral izquierda y únicamente en este sector del Giro Cingulado.

b.2) Giro Fusiforme: Sólo encontramos actividad funcional unilateral derecha.

b.3) Corteza Occipital:

b.3.1) Circunvolución occipital inferior: Encontramos una fuerte actividad bilateral.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

b.3.2) Circunvolución occipital medio: Aquí también la actividad es intensa, pero sólo unilateral izquierda.

b.3.3) Circunvolución occipital superior: Se observa una activación de carácter intenso unilateral derecha.

b.4) Corteza frontal superior medial: Sólo muestra activación unilateral derecha.

La distribución de las activaciones funcional en el grupo control localizadas en cortes axiales del cerebro muestra que ocupa regiones cerebrales extensas (figura 26).

#### A.2.2 Estímulos neutros

Se encontró actividad cerebral funcional al presentar estímulos neutros en formato de imagen real a los controles en regiones corticales a excepción del hipocampo (tabla 9).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1,18</sub>	Z	d - Cohen
<b>Giro Fusiforme</b>	42, -60, -18	Derecho	170,15	7,86	4,179
	46, -72, -2	Derecho	120,02	7,22	3,51
	38, -80, -10	Derecho	106,14	6,98	3,3
	-42, -76, -2	Izquierdo	159,40	7,77	4,045
	-42, -68, -18	Izquierdo	145,41	7,60	3,863
<b>G. Frontal inferior</b>	50, 20, 22	Derecho	117,66	7,18	3,475
	46, 8, 38	Derecho	54,79	5,67	2,371
	50, 36, 14	Derecho	43,37	5,22	2,11
	-42, 28, -14	Izquierdo	40,79	5,10	2,046
<b>Giro Temporal superior</b>	42, -20, 2	Derecho	37,90	4,96	1,972
<b>Giro Precentral</b>	-42, -4, 46	Izquierdo	33,73	4,74	1,861
<b>Hipocampo</b>	26, -28, -6	Derecho	149,60	7,65	3,918

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

<b>Giro Parahipocampal</b>	-18, -32, -10	Izquierdo	102,70	6,91	3,246
<b>Cingulado medio</b>	-14,-20, 34	Izquierdo	45,05	5,29	2,15
<b>Cuneus</b>	-6, -80, 18	Izquierdo	41,22	5,12	2,057

Tabla 9: Activaciones funcionales de los participantes sin fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo neutro en vídeo de imagen real.

a) Actividad subcortical

a.1) Hipocampo: Se observa una intensa actividad funcional unilateral derecha.

b) Actividad cortical.

b.1) Giro Cingulado Medio: Sólo presenta actividad unilateral izquierda.

b.2) Giro Fusiforme: Observamos una actividad bilateral muy intensa.

b.3) Giro Temporal Superior: La actividad observada se localiza en el hemisferio derecho.

b.4) Giro Parahipocampal: Sólo se observa actividad en el hemisferio izquierdo.

b.5) Cuneus: Sólo muestra activación en el hemisferio izquierdo.

b.6) Giro Precentral: Su actividad está localizada en el hemisferio izquierdo.

b.7) Giro frontal Inferior: Presenta activación bilateral intensa, de carácter más extenso en el hemisferio derecho.

La distribución de activaciones a lo largo de la división de cortes axiales se muestra limitada a unas pocas regiones, pero muy intensa (figura 27).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## B) Vídeos 3D de imágenes en realidad virtual

### B.1 Participantes con fobia específica

#### B.1.1 Estímulo fóbico.

Las regiones cerebrales que mostraron activaciones funcionales de los participantes con fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo fóbico en realidad virtual muestran similitud con las activaciones de los participantes fóbicos con imagen real a excepción de la no activación significativa de la amígdala (Tabla 10 y figura 28).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1,14</sub>	Z	d - Cohen
<b>C. Occipital superior</b>	26, -68, 46	Derecho	60,01	4,61	2,829
	-10, -92, 6	Izquierdo	38,91	4,09	2,278
<b>C. Occipital medio</b>	-22, -56, 38	Izquierdo	27,52	3,66	1,916
<b>C. Occipital inferior</b>	-42, -68, -10	Izquierdo	207,71	6,02	5,263
	-46, -72, -2	Izquierdo	109,49	5,32	3,821
	-34, -84, -10	Izquierdo	72,35	4,83	3,106
	42, -64, 14	Derecho	155,89	5,71	4,559
	34, -84, -14	Derecho	72,35	5,18	3,106
<b>Giro Fusiforme</b>	42, -64, -6	Derecho	213,65	6,05	5,337
	42, -64, -18	Derecho	178,02	5,86	4,872
	42, -56, -22	Derecho	162,68	5,76	4,657
<b>Hipocampo</b>	26, -32, -2	Derecho	23,43	3,47	1,767
	-26, -32, -2	Izquierdo	20,51	3,31	1,654
<b>Ínsula</b>	38, 28, 6	Derecho	29,26	3,74	1,975
	38, 24, -2	Derecho	25,96	3,59	1,86
<b>Cingulado medio</b>	2, -32, 38	Derecho	29,91	3,77	1,997
	2, -40, 34	Derecho	29,46	3,75	1,982
<b>Tálamo</b>	22, -28, 2	Derecho	28,13	3,69	1,937
	18, -8, -2	Derecho	24,07	3,50	1,791
	22, -16, -2	Derecho	23,68	3,48	1,777
	-18, -28, 10	Izquierdo	20,78	3,24	1,665
<b>G. Pálido</b>	-14, 0, -2	Izquierdo	27,37	3,66	1,91
	18, -4, -2	Derecho	21,15	3,34	1,679

Tabla 10: Activaciones funcionales de los participantes con fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo fóbico en vídeo de realidad virtual.

a) Actividad subcortical

a.1) Tálamo: Se observa la activación bilateral del tálamo, aunque es más extensa en picos de activación en el tálamo del hemisferio derecho.

a.2) Globo Pálido: Comprobamos la existencia de activación funcional bilateral. Es la única región del estriado que muestra actividad al presentar el estímulo fóbico en formato de realidad virtual.

a.3) Hipocampo: Se encuentra la existencia de activación funcional cerebral bilateral en el hipocampo.

b) Actividad cortical.

b.1) Giro Fusiforme: Aparece una actividad muy intensa unilateral derecha.

b.2) Cingulado Medio: Se muestra activo unilateralmente en lado derecho.

b.3) Ínsula: Muestra activación sólo en el hemisferio derecho.

b.4) Corteza occipital:

b.4.1) Circunvolución occipital superior: Muestra activación bilateral pero de menor intensidad que la inferior.

b.4.2) Circunvolución occipital media: Sólo muestra activación unilateral izquierda mucho menos intensa como la inferior.

b.4.3) Circunvolución occipital inferior: Muestra intensa activación funcional bilateral.

B.1.2. Estímulo Neutro.

En presencia del estímulo neutro los participantes fóbicos muestran actividad funcional en las cortezas occipital y temporal (tabla 11).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1,14</sub>	Z	d - Cohen
<b>Giro Fusiforme</b>	30, -84, -10	Derecho	36,85	4,70	2,217
	-42, -64, -18	Izquierdo	72,74	5,87	3,114
	-42, -72, -14	Izquierdo	55,11	5,39	2,711
<b>Giro Temporal inferior</b>	42, -64, -2	Derecho	67,21	5,74	2,994
<b>Giro Temporal medio</b>	-46, -68, 2	Izquierdo	54,94	5,38	2,707
<b>C. occipital superior</b>	26, -68, 46	Derecho	35,78	4,70	2,184
<b>Calcarino</b>	6, -80, 22	Derecho	46,12	5,08	2,48
	-6, -96, 2	Izquierdo	38,93	4,79	2,278

Tabla 11: Activaciones funcionales de los participantes con fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo neutro en vídeo de realidad virtual.

a) Actividad subcortical.

No se observa actividad hemodinámica subcortical estadísticamente significativa para los criterios establecidos.

b) Actividad cortical.

b.1) Giro Fusiforme: Presenta intensa actividad bilateral asimétrica, pues se muestra más intensa en hemisferio izquierdo que en el derecho.

b.2) Giro Temporal.

b.2.1) Inferior: Presenta una actividad funcional muy intensa en hemisferio derecho.

b.2.2) Medio: Muestra una intensa activación unilateral izquierda.

b.3) Corteza occipital:

b.3.1) Circunvolución Occipital Superior: Aparece activa en el hemisferio derecho.

b.3.2) Calcarino: Presenta actividad bilateral intensa en Corteza Occipital Primaria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



## B.2. Participantes sin fobia específica

### B.2.1 Estímulo fóbico

Los controles muestran un perfil de activación amplio e implicando a regiones cerebrales similares a los participantes fóbicos (tabla 12 y figura 30).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1, 14</sub>	Z	d - Cohen
C. Occipital medio	34, -76, -6	Derecho	63,04	4,67	2,899
	42, -72, 2	Derecho	52,17	4,44	2,637
	-26, -88, 2	Izquierdo	66,40	4,73	2,975
C. Occipital inferior	38, -64, -10	Derecho	103,54	5,25	3,716
	34, -17, -6	Derecho	71,93	4,83	3,097
	-42, -76, -14	Izquierdo	121,28	5,43	4,021
C. Occipital superior	22, -64, 46	Derecho	43,50	4,22	2,408
	-22, -76, 22	Izquierdo	29,29	3,74	1,976
Giro Fusiforme	30, -84, -10	Derecho	84,55	5,02	3,358
	-38, -80, -18	Izquierdo	186,87	5,91	4,992
	-38, -72, -14	Izquierdo	165,03	5,77	4,691
	-46, -68, 2	Izquierdo	105,35	5,27	3,748
Giro Temporal medio	-46, -68, 2	Izquierdo	105,35	5,27	3,748
Amígdala	30, -4, -18	Derecho	24,50	3,52	1,807
	-30, -4, -14	Izquierdo	33,10	3,89	2,101
Hipocampo	22, -32, -2	Derecho	73,54	4,85	3,131
	30, -8, -22	Derecho	57,42	4,56	2,767
	34, -12, -14	Derecho	55,37	4,52	2,717
	-18, -28, -6	Izquierdo	76,82	4,91	3,2
	-34, -8, -22	Izquierdo	57,43	4,56	2,767
	-30, -24, -10	Izquierdo	48,50	4,52	2,543
Ínsula	34, 16, -10	Derecho	44,66	4,26	2,44
	42, 24, -6	Derecho	33,79	3,92	2,123
	-34, 16, -10	Izquierdo	53,25	4,47	2,665
	-26, 24, -10	Izquierdo	46,21	4,30	2,482
	-26, 8, -14	Izquierdo	21,32	3,35	1,686
Cingulado medio	-10, -24, 34	Izquierdo	34,18	3,93	2,135
Tálamo	10, -12, 6	Derecho	63,60	4,68	2,912
	18, -28, -2	Derecho	54,80	4,50	2,703
	18, -8, -2	Derecho	48,59	4,36	2,545
	-18, -28, -2	Izquierdo	59,74	4,61	2,822
	-14, -12, 14	Izquierdo	47,28	4,33	2,511

	-18, -24, 6	Izquierdo	36,71	4,02	2,212
<b>Globo Pálido</b>	18, -4, -2	Derecho	37,73	4,05	2,243
	18, 8, -2	Derecho	29,36	3,74	1,979
	-18, -4, 2	Izquierdo	45,66	4,28	2,467
<b>Cuerpo Caudado</b>	10, 4, 10	Derecho	33,49	3,91	2,113
<b>Putamen</b>	-30, -16, -2	Izquierdo	67,17	4,75	2,993
<b>C. Prefrontal orbital</b>	-30, 20, -14	Izquierdo	38,46	4,07	2,265

Tabla 12: Regiones con activaciones funcionales en los participantes sin fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo fóbico en vídeo de realidad virtual.

a) Actividad subcortical.

a.1) Tálamo: Se observa extensa e intensa activación bilateral.

a.2) Amígdala: Se aprecia la activación en la amígdala en ambos hemisferios.

a.3) Hipocampo: Muestra una extensa activación bilateral intensa.

a.4) Cuerpo Caudado: Sólo se observa actividad funcional significativa en hemisferio derecho.

a.5) Putamen: Aparece intensamente activo en el hemisferio izquierdo.

a.6) Globo pálido: Presenta activación bilateral algo más extensa en hemisferio derecho.

b) Actividad cortical.

b.1) Giro Fusiforme: Se muestra activo bilateralmente y de forma intensa, aunque resulta ser una activación asimétrica en extensión.

b.2) Giro Temporal Medio: Se observa una fuerte activación unilateral izquierda.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

b.3) Ínsula: Se observa activación en ambos hemisferios de forma moderadamente intensa con varios picos de actividad.

b.4) Giro Cingulado Medio: Activo funcionalmente de forma unilateral izquierdo.

b.5) Corteza Occipital.

b.5.1) Circunvolución Occipital inferior: Actividad bilateral muy intensa.

b.5.2) Circunvolución Occipital medial: Actividad bilateral muy intensa.

b.5.3) Circunvolución Occipital superior: Actividad bilateral no tan intensa como en inferior y medio.

b.6) Corteza Prefrontal Orbital: Muestra actividad moderada unilateral izquierda.

## B.2.2 Estímulo Neutro

Los controles activan significativamente el tálamo y regiones de las cortezas occipital y temporal en presencia del estímulo neutro en realidad virtual (tabla 13 y figura 31).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	F <sub>1,14</sub>	Z	d - Cohen
<b>Giro Fusiforme</b>	-38, -80, -18	Izquierdo	123,42	6,79	4,057
	-42, -72, -14	Izquierdo	80,98	6,06	3,286
<b>G. Temporal medio</b>	-46, -68, 2	Izquierdo	68,10	5,76	3,013
	42, -68, -2	Derecho	79,55	6,63	3,257
<b>C. Occipital inferior</b>	-2, -84, 14	Izquierdo	61,07	5,57	2,854
<b>Tálamo</b>	-18, -28, -2	Izquierdo	37,56	4,73	2,238
	22, -28, 2	Derecho	45,24	5,05	2,456

Tabla 13: Regiones con activaciones funcionales en los participantes sin fobia específica a pequeños animales con presentación del estímulo neutro en vídeo de realidad virtual.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

a) Actividad subcortical.

a.1) Tálamo: Se observa fuerte activación bilateral.

b) Actividad cortical.

b.1) Giro Fusiforme: Presenta intensa activación unilateral izquierda.

b.2) Giro Temporal Medio: Se activa fuertemente en ambos hemisferios.

b.3) Circunvolución Occipital Inferior: Aparece intensa activación unilateral izquierda.

----- Salto de página para figura -----

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

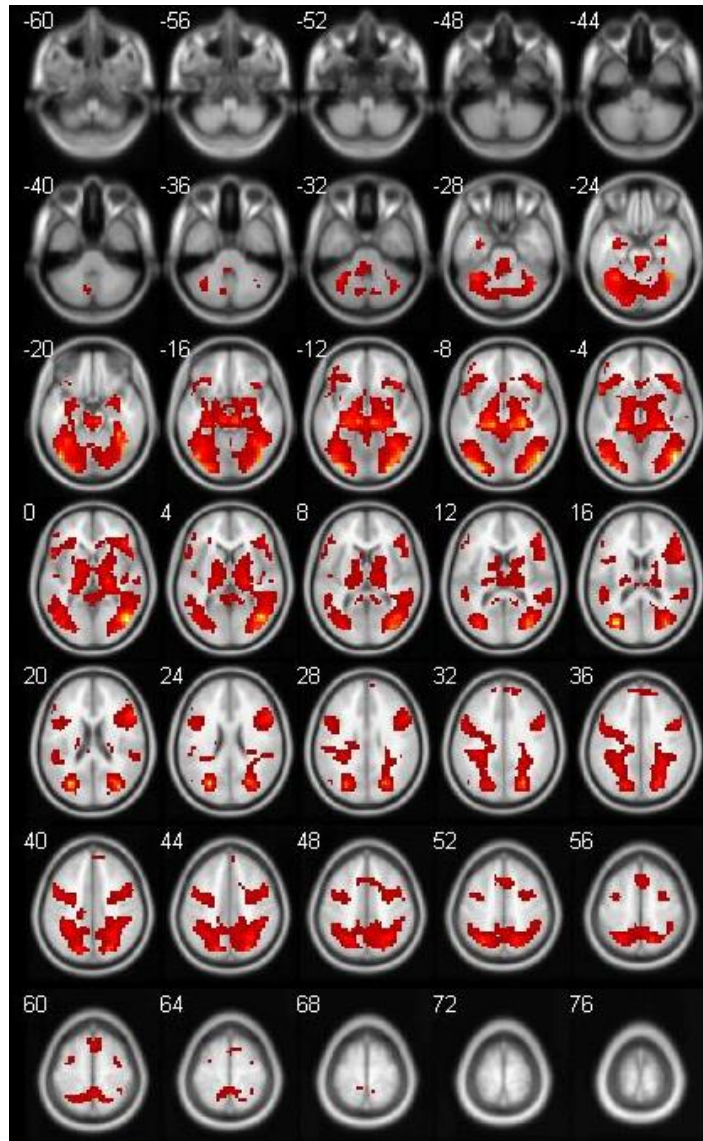


Figura 24: En la figura se observa la activación cerebral diferencial de los participantes con fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos fóbicos en videos de imágenes reales. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

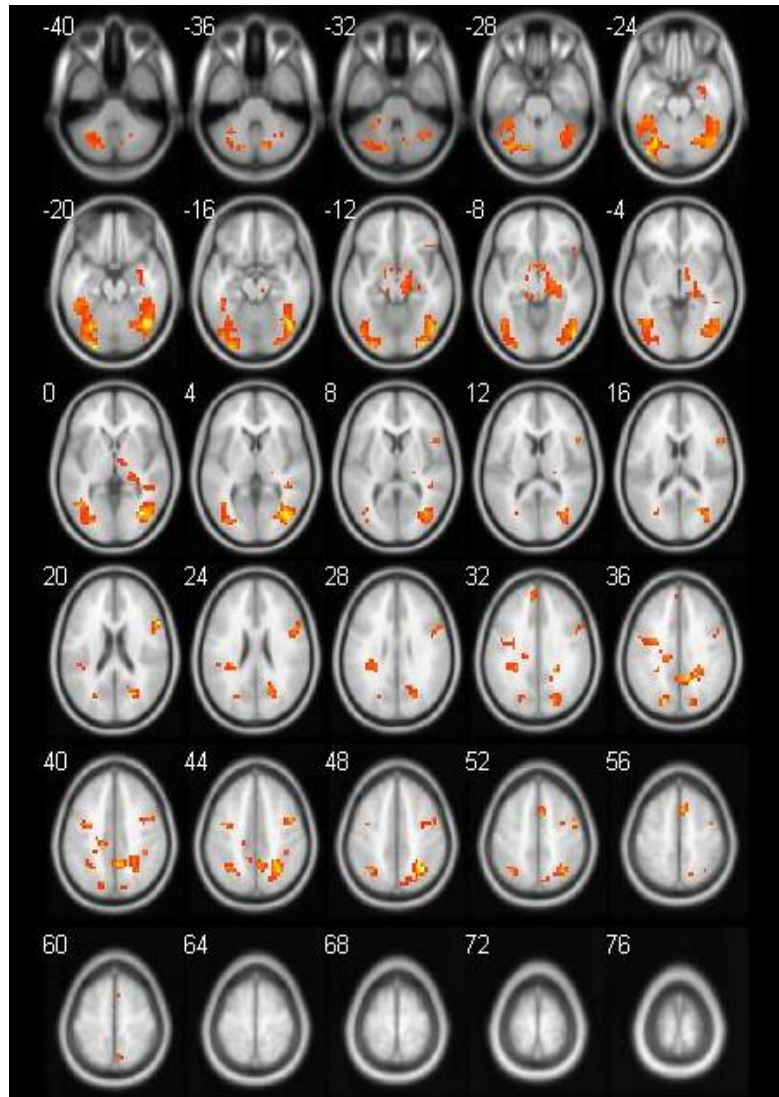


Figura 25: En la figura se observa la activación cerebral diferencial de los participantes con fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos neutros en videos de imágenes reales. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

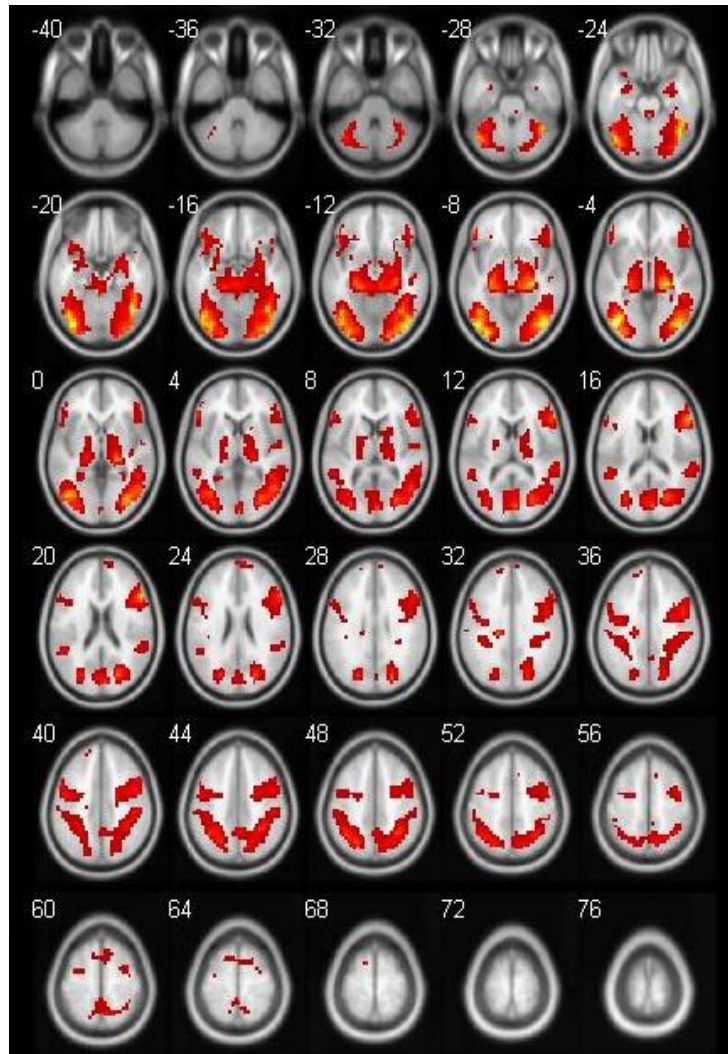


Figura 26: En la figura se observa la activación cerebral diferencial de los participantes sin fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos fóbicos en videos de imágenes reales. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



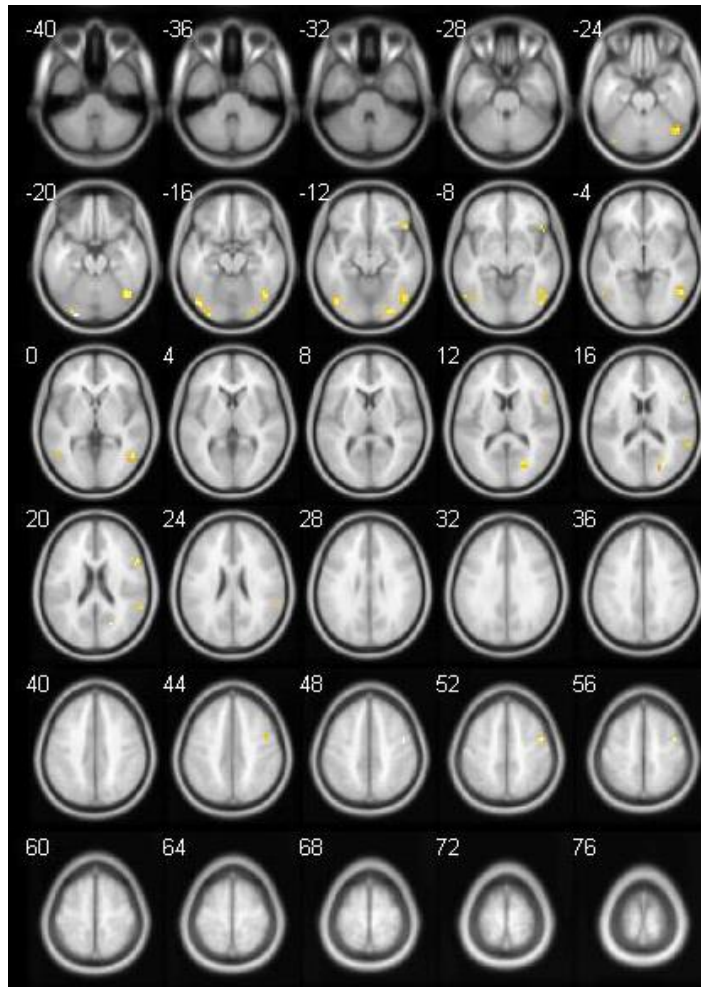


Figura 27: En la figura se observa la activación cerebral diferencial de los participantes sin fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos neutros en videos de imágenes reales. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



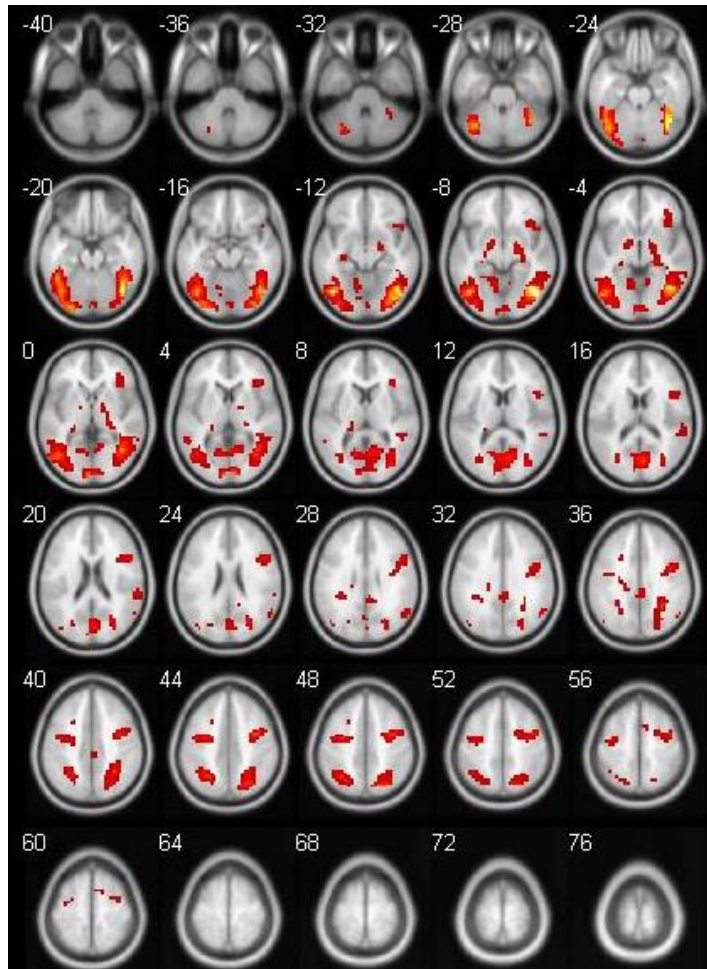


Figura 28: En la figura se observa la activación cerebral diferencial de los participantes con fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos fóbicos en videos de realidad virtual. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

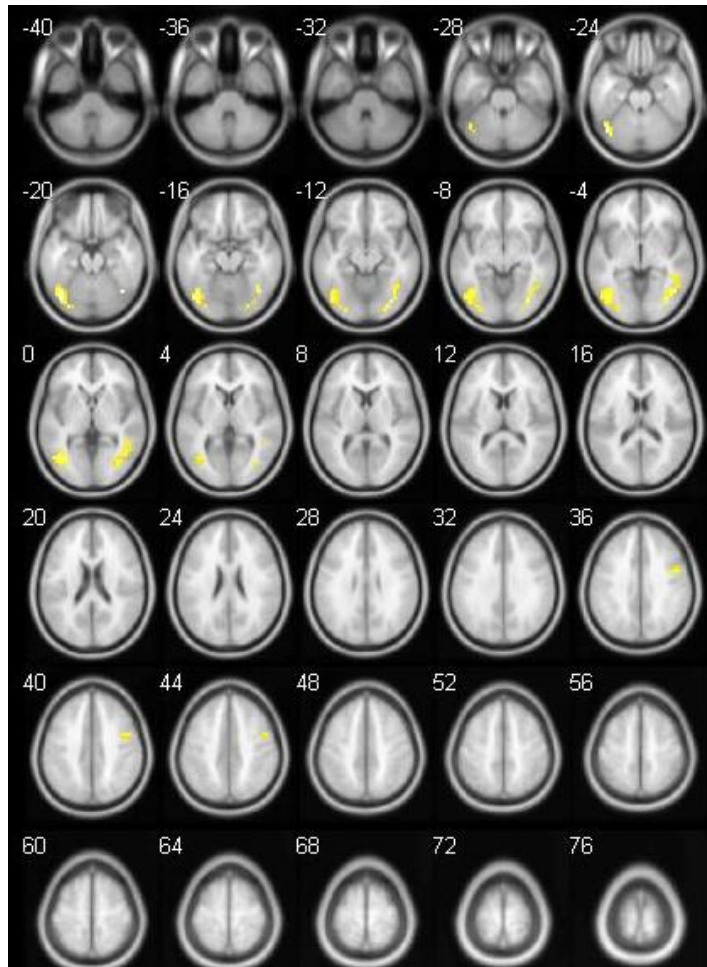


Figura 29: En la figura se observa la activación cerebral diferencial de los participantes con fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos neutros en videos de realidad virtual. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/06/2017 21:45:22

WENCESLAO PEÑATE CASTRO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

27/06/2017 23:20:34

MOISES BETANCORT MONTESINOS  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/06/2017 10:23:48

ERNESTO PEREDA DE PABLO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:11

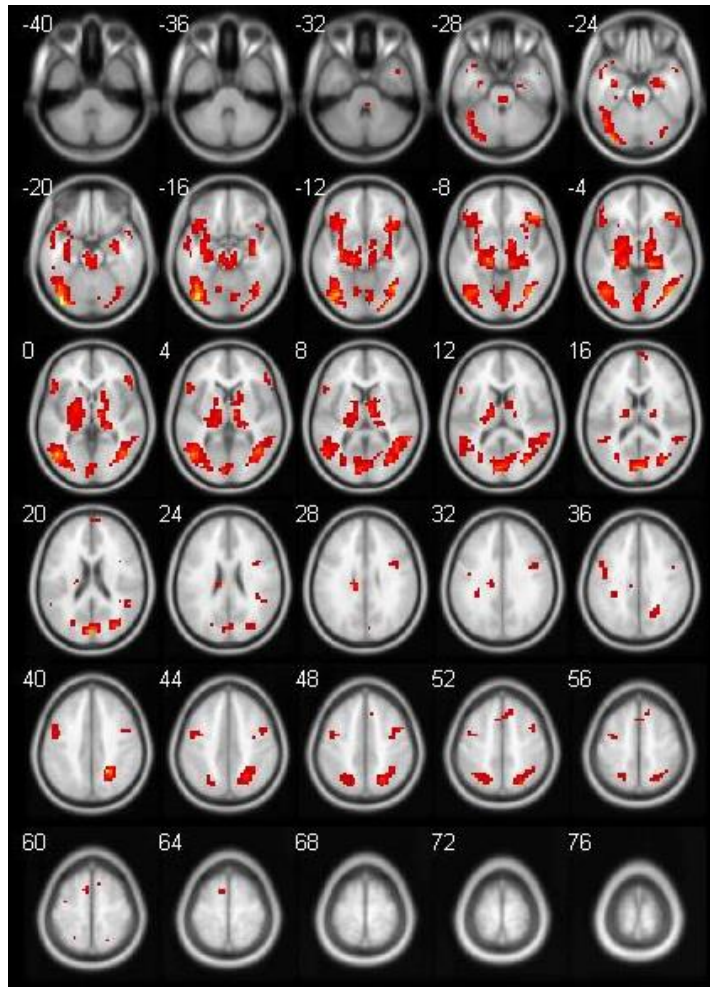


Figura 30: En la figura se observa la activación cerebral diferencial de los participantes sin fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos fóbicos en videos de realidad virtual. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

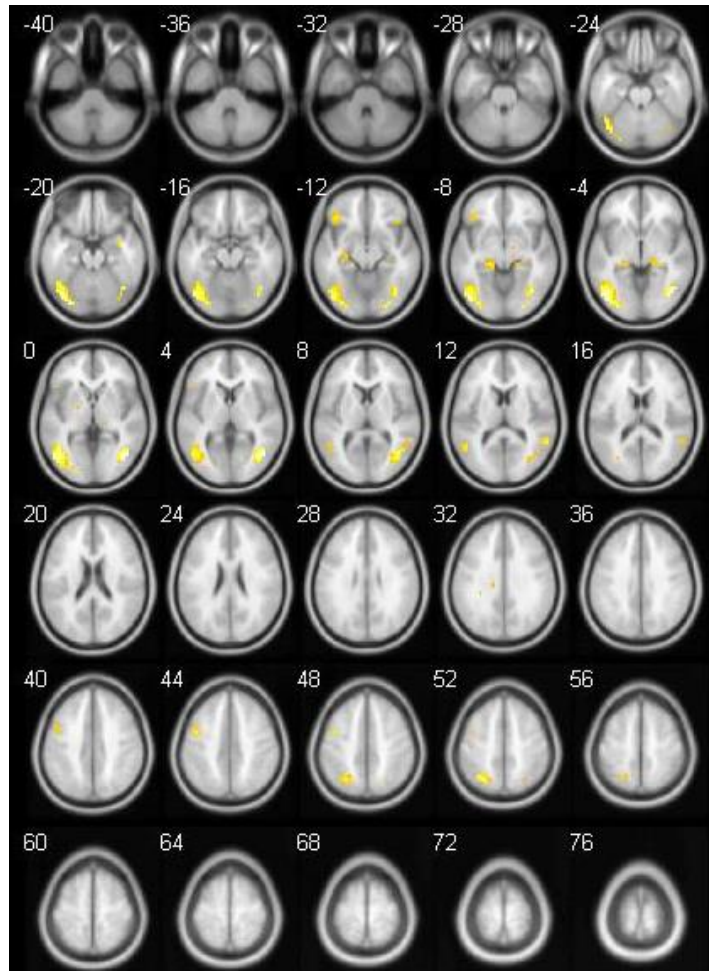


Figura 31: En la figura se observa la activación cerebral de los participantes sin fobia específica a pequeños animales al presentarles los estímulos neutros en videos de realidad virtual. El grado de activación va desde el rojo (poco intenso) al amarillo (muy intenso).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

### 3.2.- Comparación inter-grupo según tipo de imagen y estímulo.

La introducción de la covariable edad en el modelo, conlleva a nivel de la medida de la variable dependiente cierta pérdida de intensidad de la señal hemodinámica. A fin de no perder los posibles efectos significativos de interés en el perfil funcional, se corrige la probabilidad asociada al estadístico t que dará lugar al rechazo de la nula, quedando el nuevo valor de probabilidad de rechazo en  $p < 0,003$ . Al mismo tiempo y para evitar la posibilidad de falsos positivos se incrementa el criterio de extensión del volumen de activación a partir 192 mm<sup>3</sup>.

#### A.- Imágenes Reales y estímulo fóbico

a) Mayor activación de los participantes con fobia vs. participantes sin fobia.

Entre las regiones que se muestran significativamente más activas en los fóbicos que en los no fóbicos (tabla 14), las más intensas se encuentran en el hemisferio izquierdo, principalmente en el cuerpo caudado e hipocampo.

La actividad bilateral que se observa en el giro cingulado anterior es de carácter débil, aun así, supone que funcionalmente los participantes con fobia incrementan la respuesta hemodinámica en esta región más que los participantes no fóbicos, de donde se infiere la necesidad de un mayor funcionamiento del cingulado anterior ante la presencia del estímulo fóbico.

Al comparar la actividad del cuerpo caudado entre participantes con fobia y participantes sin fobia se observa que intensamente, es mayor a favor de los primeros. Esto supone un hecho marcadamente diferencial en la activación cerebral ante la presencia de un estímulo fóbico en los participantes con fobia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

El hipocampo se activa más, y de forma bilateral, en los participantes con fobia que en los controles. Y, además, ocurre de forma asimétrica, siendo intensa para el hemisferio izquierdo y débil para el derecho.

Es destacable que la amígdala no se muestre como una región diferencial entre los participantes con fobia y los controles. Lo que implica que ambos activan de forma similar la amígdala ante el estímulo fóbico y de existir diferencias son tan débiles que no superan el punto de corte establecido para aceptar una activación.

En presencia del estímulo fóbico se observa que la respuesta diferencial del tálamo es mayor para los participantes con fobia que para los participantes sin fobia, y lo es de forma unilateral izquierda de carácter débil.

La actividad talámica en una tarea perceptiva y emocional supone a priori que el tálamo esté procesando información visual todo el tiempo. Esto le da especial significado a esta pequeña activación talámica pues supone un plus de actividad para las fobias en presencia del estímulo fóbico.

La ínsula es la estructura cortical que presenta una actividad más intensa, lo que parece dar muestra de su papel central a la hora de diferenciar entre la actividad cerebral de los participantes con fobia cuando se les presentan vídeos del pequeño animales al que el participante teme de la actividad cerebral y los participantes sin fobia en la misma condición.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	t <sub>38</sub>	Z	d-Cohen
<b>Cuerpo caudado</b>	-6, 8, 14	Izquierdo	3,92	3,57	1,271
<b>Tálamo</b>	-2, -28, 18	Izquierdo	3,05	2,86	0,989
<b>Giro Temporal inferior</b>	-38, -40, -10	Izquierdo	3,23	3,02	1,047
<b>G. fusiforme</b>	-42, -60, -6	Izquierdo	2,88	2,72	0,934
<b>Hipocampo</b>	-38, -24, -14	Izquierdo	3,83	3,50	1,242
	38, -28, -10	Derecho	2,98	2,81	0,966
<b>Ínsula</b>	-26, 12, 18	Izquierdo	3,52	3,25	1,142
<b>C. Cingulado anterior</b>	-18, 44, 10	Izquierdo	2,86	2,71	0,927
	6, 20, -2	Derecho	3,00	2,83	0,973
<b>Precuneus</b>	-18, -48, 6	Izquierdo	3,42	3,39	1,109
<b>Giro Precentral</b>	-38, 0, 42	Izquierdo	3,44	3,19	1,116

Tabla 14: Regiones cerebrales diferenciales entre los participantes con fobia específica y los participantes sin fobia, ambos grupos vieron realidad virtual, y observamos las activaciones de los participantes con fobia específica superiores a los participantes no fóbicos.

b) Mayor activación en los participantes sin fobia vs. participantes con fobia.

Sólo resultan estadísticamente significativas las activaciones en el Precuneus derecho (contralateral a la activación del contraste entre fóbico y no fóbico), y del Giro Temporal Medio izquierdo (Tabla 15).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	t <sub>38</sub>	Z	d-Cohen
<b>Precuneus</b>	22, -72, 18	Derecho	3,20	2,99	1,038
<b>Giro Temporal medio</b>	-46, -8, -18	Izquierdo	2,96	2,79	0,960

Tabla 15: Regiones cerebrales diferenciales que los participantes sin fobia, que vieron realidad virtual, activan más que aquellos participantes con fobia específica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## **B.- Imágenes Reales y estímulo neutro.**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el sentido de mayor para fóbicos que para no fóbicos, ni para no fóbicos en mayor activación que fóbicos. En ningún caso se superó el criterio de corte de falsos positivos anteriormente expuesto para este contraste.

## **C.- Imagen en realidad virtual y estímulo fóbico**

### a) Mayor activación en Participantes con fobia vs. participantes sin fobia.

Se observan estructura subcorticales activas en el hemisferio izquierdo (Cuerpo Caudado y Tálamo) y ninguna en el hemisferio derecho. Las activaciones corticales se encuentran en el Giro Temporal Medio izquierdo, el giro precentral derecho, y, de interés para el presente estudio, la Ínsula izquierda (tabla 16).

No se observan diferencias significativas en la amígdala de los fóbicos sobre los participantes sin fobia en realidad virtual.

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	t <sub>29</sub>	Z	d-Cohen
Cuerpo caudado	-10, -72, -26	Izquierdo	3,20	2,93	1,188
Tálamo	-14, -32, 18	Izquierdo	3,34	3,05	1,240
Giro Temporal medio	--62, -48, -2	Izquierdo	3,06	2,83	1,136
Ínsula	-30, 12, 14	Izquierdo	3,14	2,89	1,166
	-42, 0, 14	Izquierdo	3,13	2,88	1,162
Giro Precentral	38, -4, 46	Derecho	3,08	2,84	1,143

Tabla 16: Regiones cerebrales diferenciales que los participantes con fobia, que vieron realidad virtual, activan más que aquellos participantes sin fobia específica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



b) Mayor activación en participantes sin fobia vs. participantes con fobia.

Este contraste muestra un cambio con respecto al mismo realizado para imágenes reales. Sólo encontramos coincidencia en las activaciones del Giro Temporal de manera más intensa y con mayor volumen, y en la actividad del Precuneus (Tabla 17).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	t <sub>29</sub>	Z	d-Cohen
<b>Cerebelo (Crus)</b>	50, -96, 26	Derecho	4,24	3,71	1,574
<b>Precuneus</b>	26, -64, 30	Derecho	3,22	2,95	1,195
<b>Giro Temporal medio</b>	-50, -20, -14	Derecho	3,67	3,30	1,363
	-50, -64, 14		3,43	3,12	1,273
<b>C. Prefrontal medial</b>	-30, 8, 42	Derecho	3,46	3,14	1,285
<b>Giro Parietal inferior</b>	-38, -28, 38	Derecho	3,34	3,04	1,240
<b>Giro Lingual</b>	-26, -60, -2	Derecho	3,22	2,95	1,195

Tabla 17: Regiones cerebrales diferenciales que los participantes sin fobia, que vieron realidad virtual, activan más que aquellos participantes con fobia específica.

Aparece una actividad cerebelar muy intensa en los participantes no fóbicos con el tipo de imagen de realidad virtual. Resulta llamativa la actividad prefrontal medial así como en el Giro Parietal Inferior que debe ser argumentada en la discusión. También, de forma débil, encontramos activo el Giro Lingual.

**D.- Imagen en realidad virtual y estímulo neutro.**

Sólo se encuentra una activación significativa en el giro temporal medio derecho (t<sub>29</sub>= 3,71, p < 0,001) en el contraste activación del grupo fóbico mayor que el grupo no fóbico. Mientras que en el contraste activación del grupo no fóbico mayor que el grupo fóbico no se encontraron diferencias significativas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

**E.- Imágenes reales vs realidad virtual presentando estímulos fóbicos.**

- a) Mayor activación en el grupo fóbicos con imagen real vs. grupo fóbico con realidad virtual.

Se observa en esta condición, salvo por la activación del cuerpo caudado, las activaciones funcionales mayores en corteza en los participantes con fobia cuando ven videos reales que cuando ven realidad virtual (Tabla 18).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	t <sub>33</sub>	Z	d-Cohen
<b>C. Occipital media</b>	-34, -16, 18	Izquierdo	6,17	4,99	2,148
	26, -88, 6	Derecho	4,49	3,94	1,563
<b>Calcarino</b>	14, -88, 6	Derecho	4,01	3,59	1,396
	-10, -92, 2	Izquierdo	3,58	3,26	1,246
<b>Cerebelo Lóbulo 6</b>	10, -72, -14	Derecho	5,19	4,40	1,531
	-18, -60, -18	Izquierdo	6,04	4,92	2,102
<b>Giro Parietal inferior</b>	-30, -40, 42	Izquierdo	4,12	3,68	1,434
	42, -36, 46	Derecho	3,16	2,93	1,100
<b>Giro frontal superior</b>	18, 12, 50	Derecho	4,21	3,74	1,465
<b>Precuneus</b>	-14, -72, 38	Izquierdo	3,71	3,37	1,291
	-6, -40, 54	Izquierdo	3,38	3,11	1,176
	-14, -48, 42	Izquierdo	3,24	3,00	1,128
<b>Cuneus</b>	22, -76, 46	Derecho	4,00	3,59	1,598
<b>Giro Precentral</b>	-38, 0, 42	Izquierdo	4,07	3,64	1,416
	-46, 12, 30	Izquierdo	3,51	3,21	1,222
<b>C. Prefrontal dorsolateral</b>	-50, -32, 18	Izquierdo	4,01	3,59	1,396
	54, 24, 30	Derecho	3,25	3,01	1,047
<b>Cuerpo Caudado</b>	-10, 4, 14	Izquierdo	3,19	2,95	1,110
<b>C. Cingulado Posterior</b>	14, -48, 26	Derecho	3,85	3,47	1,340
<b>C. Cingulado medio</b>	10, -40, 50	Derecho	4,29	3,80	1,493
	18, -36, 46	Derecho	4,28	3,79	1,490
	6, -28, 46	Derecho	3,17	2,94	1,103
	-6, -40, 54	Izquierdo	3,38	3,11	1,176
<b>C. Cingulado anterior</b>	2, -40, 14	Derecho	3,01	2,81	1,047

Firmado por:	Fecha:
FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

<b>Giro</b>	22, -40, -10	Derecho	4,43	3,89	1,542
<b>Parahipocampal</b>	22, -28, -6	Derecho	4,14	3,69	1,441
<b>Hipocampo</b>	-22, -28, -6	Izquierdo	4,02	3,60	1,399
	-30, -28, -10	Izquierdo	3,83	3,46	1,333

Tabla 18: Regiones cerebrales que los participantes con fobia específica, que vieron videos reales, activan más que aquellos participantes, también con fobia específica, pero que vieron realidad virtual.

En términos generales, mayor recurso hemodinámico con estímulos reales que involucran a la corteza occipital y cerebelo, a las tres regiones que forman el giro Cingulado. Actividad parietal, frontal y prefrontal diferenciada. Todas estas regiones activas serían entendible que se mostraran menos diferenciadas, pues al fin y al cabo son participantes con fobia en ambos casos. Lo que supone que el tipo de imagen participa fuertemente en este efecto. En el apartado de la discusión de este trabajo entraremos en detalle con estos aspectos.

b) Mayor activación en el grupo fóxico con realidad virtual vs. el grupo fóxico con imagen real

No se encuentran activaciones estadísticamente significativas que superen el punto de corte para falsos positivos mencionado.

En la línea del argumento del anterior contraste, para el caso de las imágenes en realidad virtual, se observa que no aportan un hecho diferencial en cuanto a la respuesta hemodinámica para los participantes con fobia.

Como comentario a los dos contrastes en ambas direcciones entre participantes con fobia específica en vídeo real y en realidad virtual, destacar que no aparecen diferencias en la ínsula, hecho que desde nuestro marco teórico necesita argumentarse en la discusión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

c) Mayor activación en los controles con imagen real vs. los controles con realidad virtual.

De igual manera que entre los participantes con fobia, los participantes sin fobia específica que vieron videos de imágenes reales tiene activaciones mayores que los que vieron realidad virtual (tabla 19).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	t <sub>34</sub>	Z	d-Cohen
C. Occipital superior	-27, -76, 26	Izquierdo	3,40	3,13	1,166
C. Occipital inferior	-38, -72, -10	Izquierdo	3,42	3,15	1,173
Cerebelo - declive	14, -72, -14	Derecho	6,04	4,95	2,071
	-22, -64, -14	Izquierdo	3,31	3,06	1,135
	-30, -56, -22	Izquierdo	3,30	3,05	1,046
Giro Temporal superior	62, -32, 18	Derecho	3,75	3,41	1,286
Giro Temporal medial	46, -52, 6	Derecho	3,20	2,97	1,097
Giro fusiforme	-30, -48, -14	Izquierdo	3,20	2,97	1,097
Precuneus	22, -68, 18	Derecho	5,18	4,42	1,776
Cuneus	26, -76, 10	Derecho	4,35	3,85	1,492
Giro Precentral	-38, -4, 46	Izquierdo	3,09	2,88	1,059
	38, -4, 58	Derecho	3,03	2,83	1,039
Giro Postcentral	50, -24, 42	Derecho	3,49	3,21	1,197
C. Prefrontal dorsolateral	50, 12, 38	Derecho	3,88	3,50	1,330
	54, 24, 30	Derecho	3,75	3,41	1,286
	50, 24, 14	Derecho	3,51	3,22	1,203
Tálamo	22, -28, -2	Derecho	5,53	4,64	1,896
Giro Parahipocampal	-22, -28, -10	Izquierdo	4,45	3,93	1,526
Hipocampo	26, -28, -6	Derecho	5,51	4,62	1,889

Tabla 19: Regiones cerebrales diferenciales que los participantes sin fobia que vieron videos de imágenes reales activan más que los participantes sin fobia que vieron realidad virtual.

Tanto en el caso de los participantes con fobia como de los participantes sin fobia con imágenes reales mantienen el patrón de activación cortical que vimos en los análisis intra-grupo, lo que es congruente con que en términos generales las activaciones en imagen real produce mayor

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

respuesta hemodinámica asociada a la actividad cerebral que los participantes sin fobia que vieron realidad virtual.

d) Mayor activación en controles con realidad virtual vs. controles con imagen real.

Las diferencias de los participantes sin fobia que vieron videos de realidad virtual con respecto a los que vieron videos de imágenes reales se centran en dos activaciones intensas y contralaterales, en dos regiones distintas de la corteza temporal (tabla 20).

REGIÓN	COORDENADAS	Hemisferio	t <sub>34</sub>	Z	d-Cohen
Giro Temporal superior	50, -60, 26	derecho	3,53	3,23	1,210
Giro Temporal medio	-50, -8, -18	Izquierdo	3,35	3,10	1,149

Tabla 20: Regiones cerebrales diferenciadas en los participantes no fóbicos que vieron realidad virtual activan más que los participantes no fóbicos que vieron videos filmados con imágenes reales.

### 3.3 Estudio de algunas regiones de interés (ROI) relevantes para el modelo de doble ruta.

#### 3.3.1 Núcleos talámicos: geniculado lateral y pulvinar.

Con la finalidad de comprobar la activación de los núcleos talámicos referidos en la literatura en relación con la vía corta (Núcleo Pulvinar) y la vía larga (Núcleo Geniculado Lateral) se realizó un análisis ROI de estos núcleos en participantes con fobia y participantes sin fobia según se les presentara videos con imágenes reales (figuras 32 y 33) o virtuales (figuras 34 y 35), para ellos se tomó, por un lado, el número de vóxeles activos y se multiplico por el volumen de un vóxel ( $4 \times 4 \times 4 = 64 \text{ mm}^3$ ) para conocer la extensión de cada activación, y, por otro, se tomó la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

puntuación Z como indicador de la intensidad de cada activación. Posteriormente se realizaron las comparaciones estadísticas con el estadístico t entre ellos.

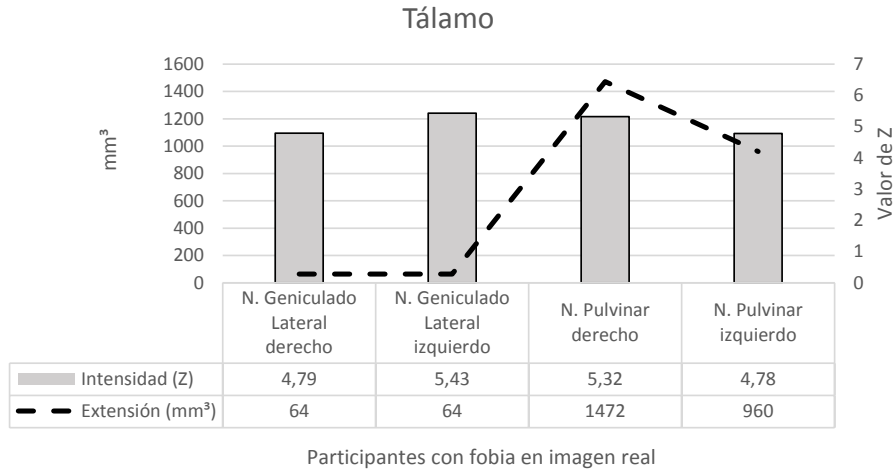


Figura 32: Puntuaciones z (intensidad de la activación) y extensión de la activación en mm<sup>3</sup> de los núcleos pulvinar y geniculado lateral del tálamo en los participantes con fobia en imagen real.

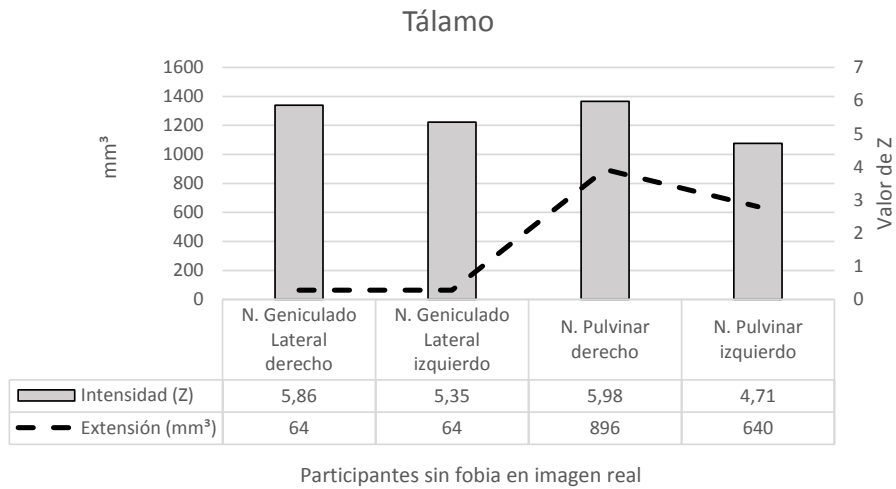


Figura 33: Puntuaciones z (intensidad de la activación) y extensión de la activación en mm<sup>3</sup> de los núcleos pulvinar y geniculado lateral del tálamo en los participantes sin fobia en imagen real.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

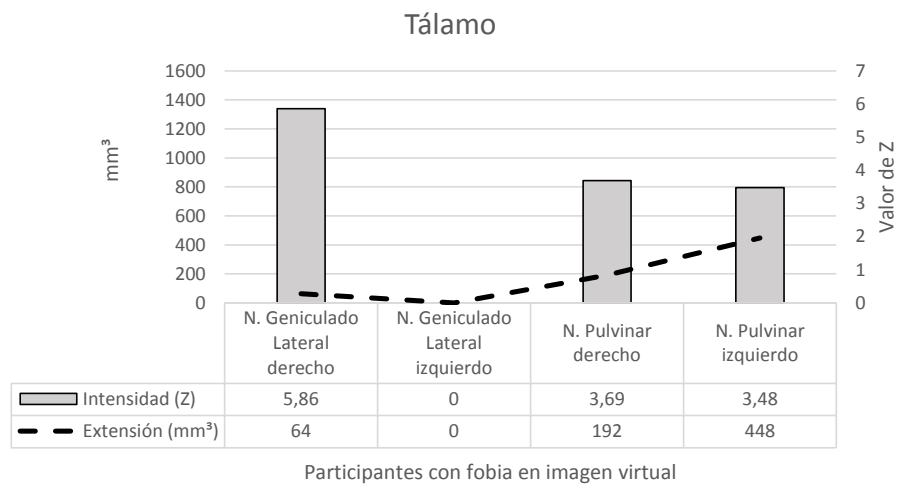


Figura 34: Puntuaciones z (intensidad de la activación) y extensión de la activación en mm<sup>3</sup> de los núcleos pulvinar y geniculado lateral del tálamo en los participantes con fobia en realidad virtual.

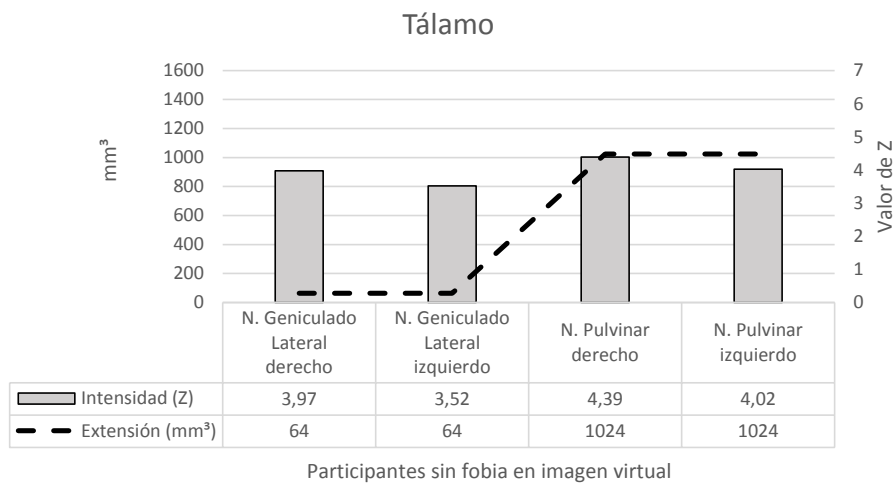


Figura 35: Puntuaciones z (intensidad de la activación) y extensión de la activación en mm<sup>3</sup> de los núcleos pulvinar y geniculado lateral del tálamo en los participantes sin fobia en realidad virtual.

Encontramos que, en la presentación del estímulo fóbico mediante imágenes reales, las activaciones del núcleo pulvinar y geniculado lateral de los participantes con fobia no eran significativamente diferentes a los participantes sin fobia. Tampoco se encontraron activaciones funcionales significativas entre estos dos núcleos talámicos al comparar participantes con fobias con los participantes sin fobia en imagen virtual. Este resultado es llamativo, y es posible que estadísticamente la intensidad del geniculado lateral compense ambos lados de los participantes con fobia e imágenes virtuales a la hora de hacer la comparación con sus participantes no fóbicos en la prueba t.

Sin embargo, al comparar participantes con fobia según el factor tipo de imagen presentada se obtuvo que los presentar el estímulo fóbico mediante videos con imágenes reales producían mayor activación en el núcleo pulvinar en comparación con las imágenes virtuales ( $t_{33}=3,45$ ,  $p=0,001$ ). Por otra parte, al comparar a los dos grupos no fóbicos según el tipo de imagen presentada se obtuvo que los participantes sin fobia que vieron videos reales activaron más el núcleo geniculado lateral que los participantes sin fobia que vieron imágenes virtuales ( $t_{34}=3,97$ ,  $p=0,0001$ ).

### 3.3.2 La Amígdala

En las tablas 14 y 16 presentadas para el análisis a cerebro completo se observó que no existían diferencias significativas en la activación de la amígdala entre los participantes con fobia y los controles. Siendo la amígdala una estructura central en los modelos de fobias específicas, y ante la posibilidad de que otra de las causas, ante la falta de efecto, fuese resultado de que la intensa activación occipital produzca un posible efecto de arrastre en los cálculos, se procede a realizar un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



análisis ROI para observar el comportamiento individual de la amígdala cerebral en las diferentes condiciones experimentales del presente trabajo cuando se presentan los estímulos fóbicos.

Separada la amígdala como región de interés, se observó que los participantes que tienen fobia a pequeños animales y sus participantes no fóbicos muestran activaciones significativas intra-grupo en la amígdala de forma bilateral. La amígdala izquierda para los participantes con fobia ( $F_{1, 18}=71,23$  para  $p>0,0001$ ), y para los participantes sin fobia ( $F_{1, 19}=23,65$  para  $p=0,001$ ). En la amígdala derecha para los participantes con fobia ( $F_{1, 18}= 58,18$  para  $p>0,0001$ ), y para los participantes sin fobia ( $F_{1, 19}=28,00$  para  $p=0,001$ ).

En cuanto a la intensidad de la activación hemodinámica de la amígdala cuando se les presentaron videos con imágenes reales, se observaron valor de Z más altos en los participantes con fobia específica a pequeños animales que en los participantes sin fobia. Por otra parte, en ambos grupos a amígdala izquierda está más intensamente activa que la derecha. Aun así, en la comparación inter-grupal no se hallaron diferencias significativas entre fóbicos y no fóbicos para la intensidad (figura 36).

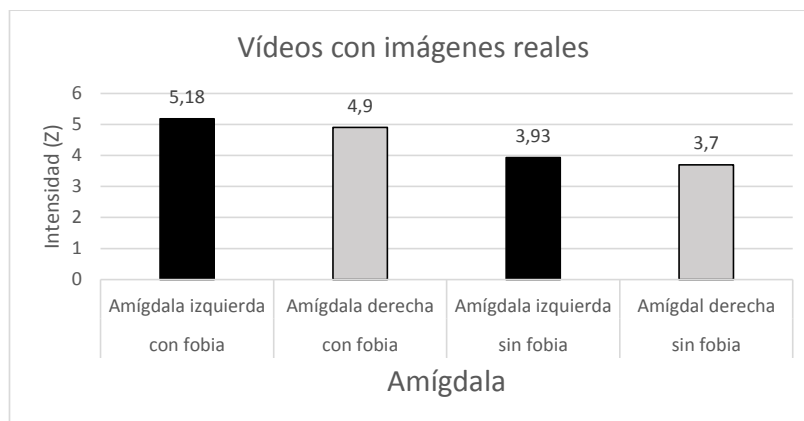


Figura 36: Intensidad de la activación hemodinámica de la amígdala en los participantes a los que se les presentaron videos con imágenes reales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

En cuanto a la extensión de la activación se observa justo el patrón inverso al visto para la intensidad. Se observó que las activaciones de las personas que tienen fobia específica ocupan un volumen mayor que en los controles. Y aunque existe significación para cada grupo, en la comparación inter-grupal ninguna activación superó el umbral de significación establecido ( $t_{38}=3,31$  para  $p<0,001$  no corregida) (figura 37).

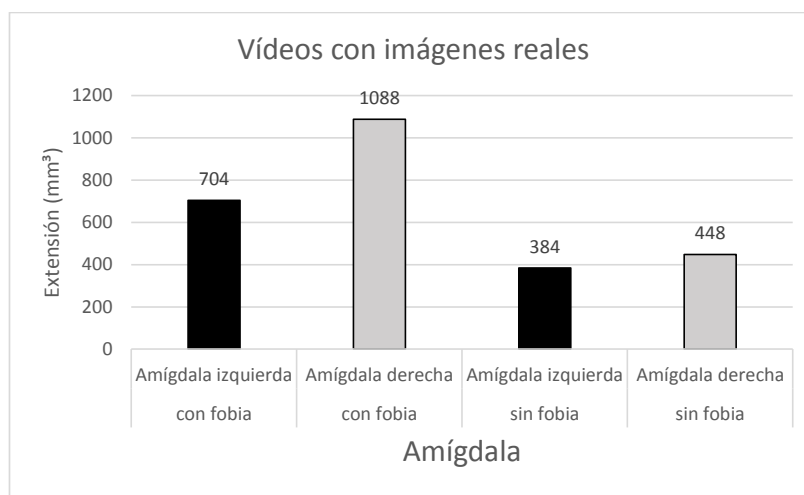


Figura 37: Volumen de la activación hemodinámica de la amígdala en participantes a los que se les presentaron videos con imágenes reales.

En el estudio de la amígdala como ROI al ver los participantes videos con imágenes de realidad virtual, lo primero que llama la atención en el análisis intra-grupal es que la activación de la amígdala izquierda en participantes con fobia específica no es estadísticamente significativa (no alcanza el umbral que se sitúa en  $F_{1, 14}=17,14$  para  $p<0,001$ ). Así la amígdala derecha es la única que puede ser considerada como activa funcionalmente en los fóbicos que vieron imágenes virtuales ( $F_{1, 14}=22,78$ ,  $p<0,001$ ) (figura 38).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

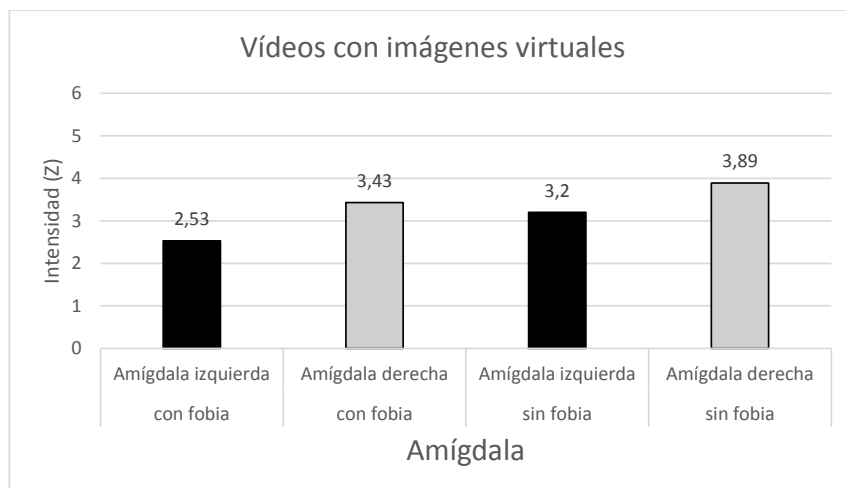


Figura 38: Intensidad de la activación hemodinámica de la amígdala en participantes a los que se les presentaron videos con realidad virtual.

Sin embargo, en el grupo sin fobia si se observa una activación bilateral significativa. La actividad de la amígdala izquierda (en  $F_{1, 14}=33,10$ ,  $p<0,0001$ ) se muestra más intensa que la derecha ( $F_{1, 14}=18,73$ ,  $p<0,001$ ), sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas intergrupales para un umbral de permisividad  $t_{29}= 33,39$  con  $p<0,001$ .

Atendiendo a la extensión de la activación se observa mayor activación de la amígdala derecha de los participantes sin fobia que no resultó ser significativa cuando se compara con el grupo de participantes con fobia ( $t_{29}= 33,39$  con  $p<0,001$ ) (figura 39).

----- Salto de página para figura -----

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

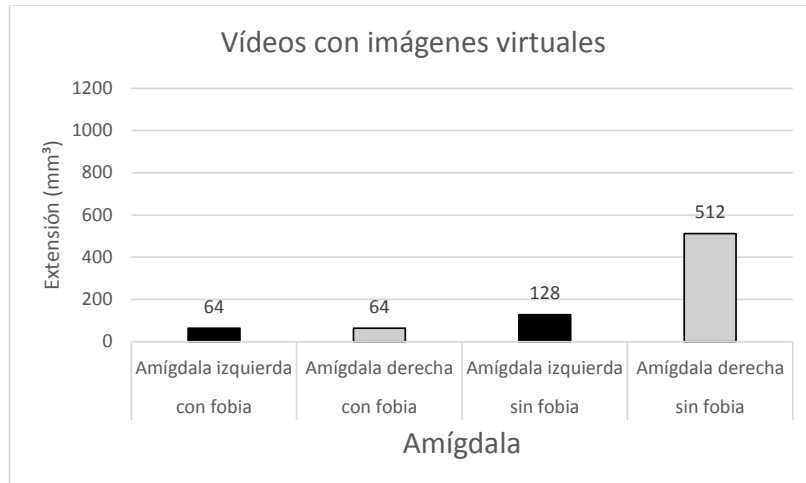


Figura 39: Volumen de la activación hemodinámica de la amígdala en participantes a los que se les presentaron videos con realidad virtual.

En suma, se encuentra que el grupo fóbico que vio imágenes reales tiene un patrón de activación funcional de la amígdala diferente al grupo fóbico que vio realidad virtual, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación inter-grupal (figura 40).

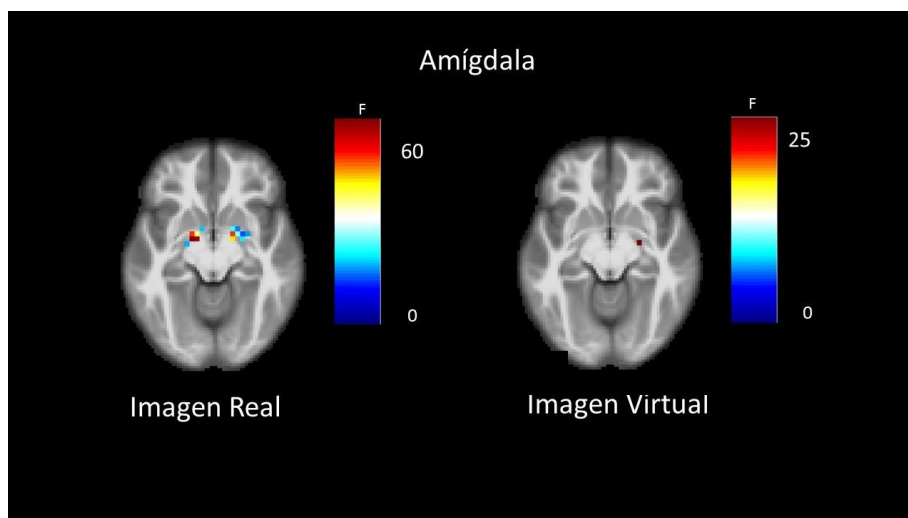


Figura 40: Patrón de activación diferente para los participantes con fobia para cuando se les presentaban imágenes reales en video o de realidad virtual.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

### 3.3.3 Corteza occipital

Configurando el análisis estadístico del SPM12 para que separara la corteza occipital por áreas de Brodmann (AB), se organizaron las activaciones funcionales significativas en área visual primaria (AB17), área visual secundaria (AB18) y área visual asociativa (AB19) (figura 41).

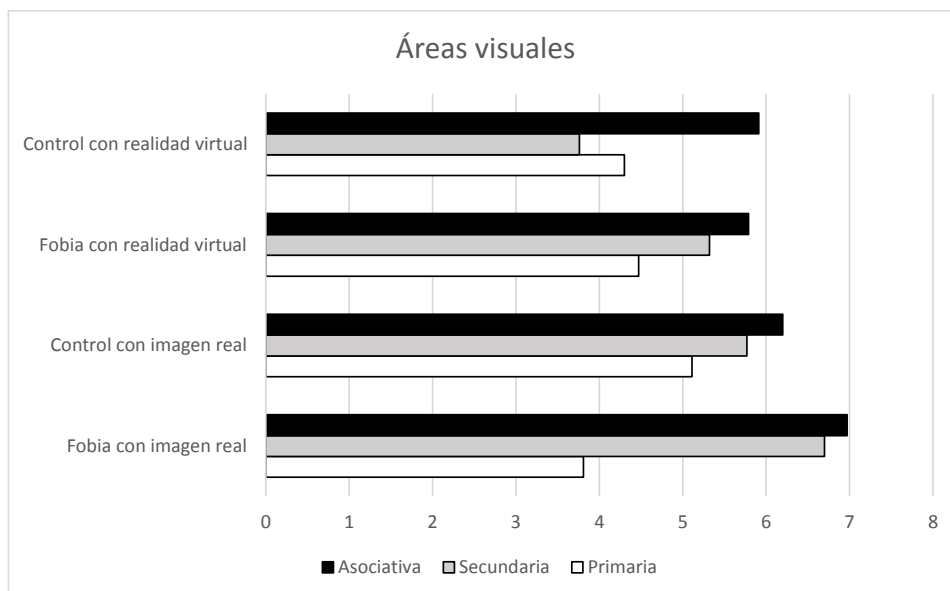


Figura 41: Intensidad de activación en las tres áreas funcionales de la corteza visual.

Al comparar los grupos por áreas visuales se obtuvo que el área visual primaria (AB17) no ofrecía diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El contraste de actividad funcional en grupo de fóbicos con imagen real mayor que en grupo de fóbicos fobia con realidad virtual resulta estadísticamente diferente para el área visual secundaria (AB18) ( $t_{33}=4,37$ ;  $p<0,001$ ).

Con respecto al área visual asociativa (AB19) encontramos tres contrastes estadísticamente diferentes: actividad funcional en grupo control con realidad virtual mayor que grupo fóbico con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

realidad virtual ( $t_{29}=3,43$ ;  $p<0,001$ ), actividad funcional en grupo de fóbicos con imagen real mayor que en grupo de fóbicos fobia con realidad virtual ( $t_{33}=4,37$ ;  $p<0,0001$ ) y, por último, el contraste actividad funcional del grupo control con imagen real mayor que en grupo control con realidad virtual ( $t_{34}= 4,21$ ;  $p< 0,0001$ ).

De estos resultados se desprende que los efectos ocurren principalmente en el área visual asociativa vinculados al tipo de imagen, tanto los participantes con fobia como los participantes sin fobia utilizan más recursos del área de Brodmann 19 en imágenes reales que en virtuales. De igual manera ocurre con los participantes con fobia en el área visual secundaria. La única diferencia encontrada dentro de un mismo tipo de imagen (virtual) también ocurre en el área asociativa.

#### **4.- Efectos de la distancia a la que el participante con fobia percibe el estímulo fóbico y de la cantidad de estímulos que aparece en imagen.**

A partir del grupo de participantes con fobias que pasaron por vídeos de imágenes reales, realizamos un diseño factorial con tres factores: tipo de estímulo con los niveles fóbico y neutro, cantidad con los niveles uno y varios (estímulos presentes), distancia con los niveles cerca, para un primer plano del estímulo, y lejos cuando estaba al fondo de la escena.

Con el Full Factorial del SPM12 implementamos este diseño  $2 \times 2 \times 2$  con la edad de los participantes como covariable (ANCOVA).

No se encontró ningún efecto de la covariable edad, ni de las interacciones para este diseño, pues ninguno superó el valor  $F_{1, 152}=11,26$  para  $p < 0,001$  que limitaba el error por falsos positivos. No se encontró efecto principal para el factor distancia al estímulo al no superar mencionado punto de corte.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

En el factor cantidad sí encontramos que al mostrar más estímulos en pantalla se produce una activación estadísticamente significativa ( $F_{1, 152} = 14,25$ ,  $p < 0,0001$ ) en la región del precuneus izquierdo (coordenadas: -14, -52, 36) estadísticamente significativa con un nivel de intensidad de la activación de  $Z = 3,5$  y una extensión en volumen de activación de  $256 \text{ mm}^3$ .

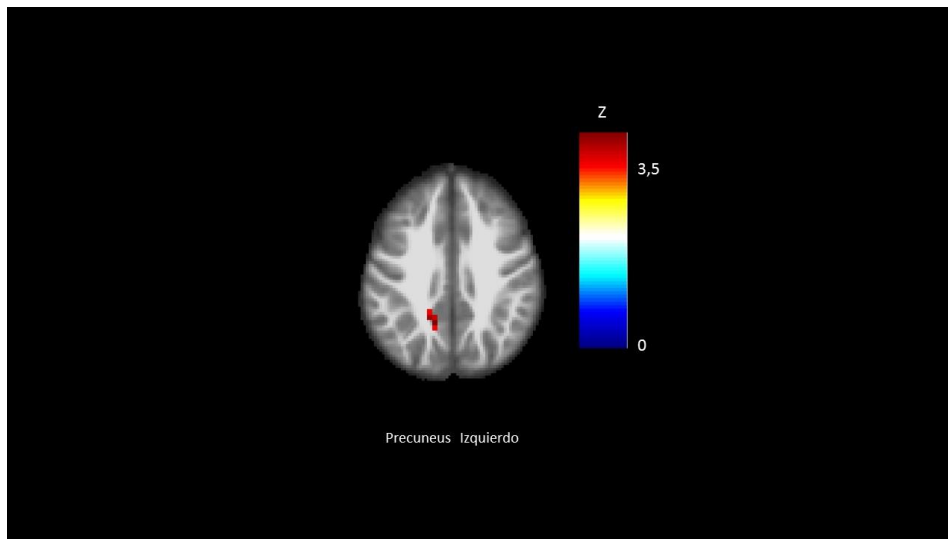


Figura 42: Activación funcional del Precuneus izquierdo cuando aparece más de un pequeño animal en la imagen presentada a los participantes con fobia específica.

##### 5.- Análisis de datos funcionales comparados con los datos estructurales

A la vista de los resultados de morfometría basada en vóxeles hallados para los participantes con fobia, se realizó un análisis de covarianza entre las imágenes estructurales y las imágenes funcionales registradas en los participantes con fobia específica al presentarles los estímulos fóbicos mediante videos de imágenes reales.

El putamen derecho es la región cerebral donde los participantes con fobia específica muestran morfométricamente tener mayor volumen que los participantes sin fobia, al tiempo que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

se observa la existencia de actividad funcional significativa cuando se le presenta imágenes del estímulo fóbico a los participantes con fobia. Esta coincidencia entre estructura y función resulta estadísticamente significativa (tabla 21).

<i>Región</i>	<i>Hemisferio</i>	<i>Coordenadas</i>	<i>t<sub>22</sub></i>	<i>Z</i>	<i>d -Cohen</i>
<b>Putamen</b>	Derecho	27, -9, 9	9,61	9,16	4,097

Tabla 21: El putamen derecho es la región cerebral activa donde los participantes con fobia específica muestran morfométricamente tener mayor volumen que los participantes sin fobia y muestra actividad funcional en presencia del estímulo fóbico.

## 6.- Conectividad Funcional

Una vez obtenidas las activaciones funcionales del grupo de participantes con fobia a pequeños animales (figura 43), donde disponemos de la localización regional de los cambios hemodinámicos producidos cuando los participantes se enfrentan a los videos de su estímulo fóbico e indirectamente se asume como el cambio de actividad funcional de dichas regiones, se pretende conocer la dependencia temporal de los patrones de activación neuronal de regiones cerebrales que anatómicamente están separadas.

----- Salto de página para figura -----

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



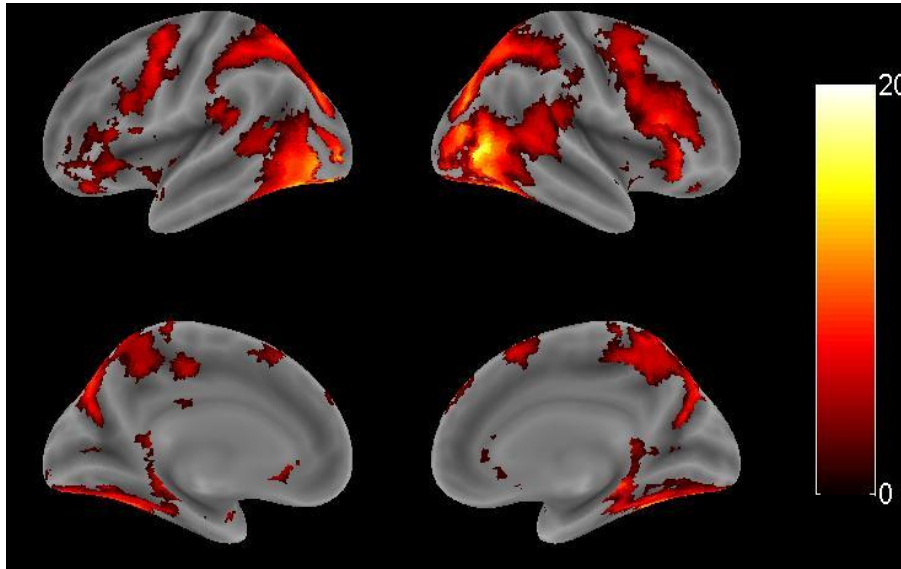


Figura 43: Mapa de activaciones de los participantes con fobia específica que vieron videos de imágenes reales con las que se estudiara la conectividad funcional entre ellas.

Se realizó un Análisis de Componentes independientes con los 20 participantes del grupo de fobia específica a pequeños animales a los que se les presentó videos con imágenes reales utilizando el programa GICA (Group ICA). Se obtienen 37 componentes independientes (media=37 componentes independientes, Desviación típica= 2,57) que explican el 92,62 % de la varianza. De todos los componentes independientes se separaron aquellos donde la respuesta BOLD coincidía con los bloques donde se presentaron los estímulos fóbicos. Además, el pico de respuesta no debía ser dudoso, por lo que a partir los valores potencia y frecuencia de la señal, seleccionamos los componentes independientes a estudiar. El punto de corte usado durante el análisis de componentes independientes para estimar una activación funcional fue  $Z > 3,5$  y  $p < 0,001$ . Posteriormente, se calculó la correlación de conectividad funcional entre todos los componentes independientes (Figura 44) para así elegir aquellas componentes que presenten altas correlaciones de conectividad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxlz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

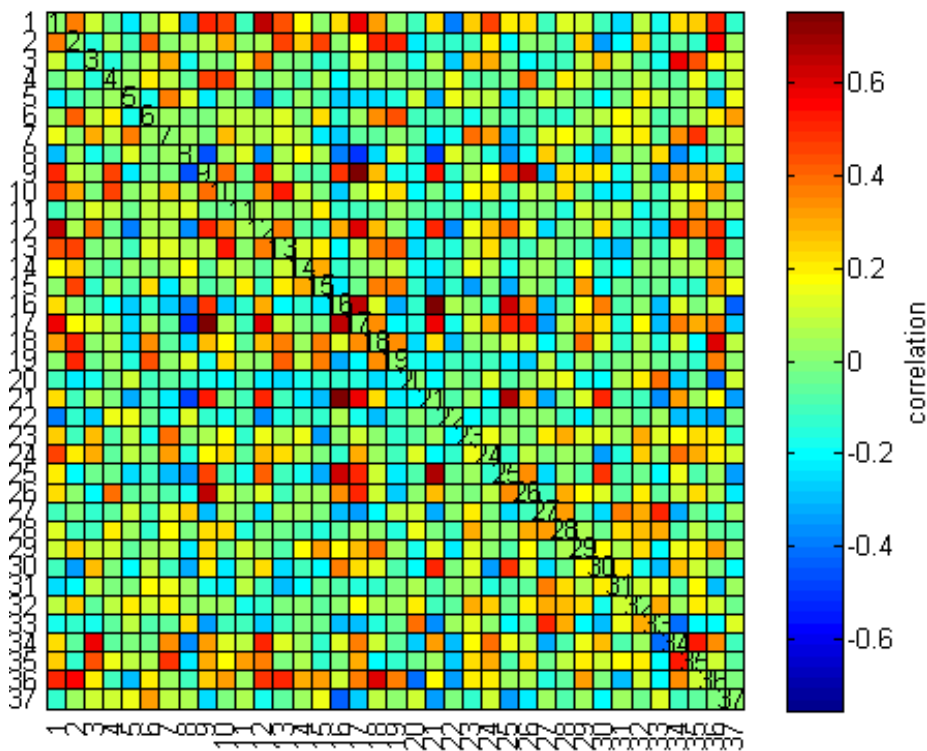


Figura 44: Matriz de correlaciones entre componentes independientes que expresa el grado de conectividad funcional entre ellas.

De los 37 componentes independientes finalmente nos quedamos con los componentes 6, 9, 12, 16, 17, 21, 25 y 30, por mostrar respuesta de activación funcional en los bloques de presentación del estímulo fóbico. En las figuras (de la 45 a la 52) que vienen a continuación se observan las activaciones funcionales que forman cada componente independiente seleccionado. También se puede ver la curva de respuesta BOLD y cómo se incrementa en los bloques con estímulos fóbicos referidos al orden temporal de los 337 escáneres de resonancia magnética del experimento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

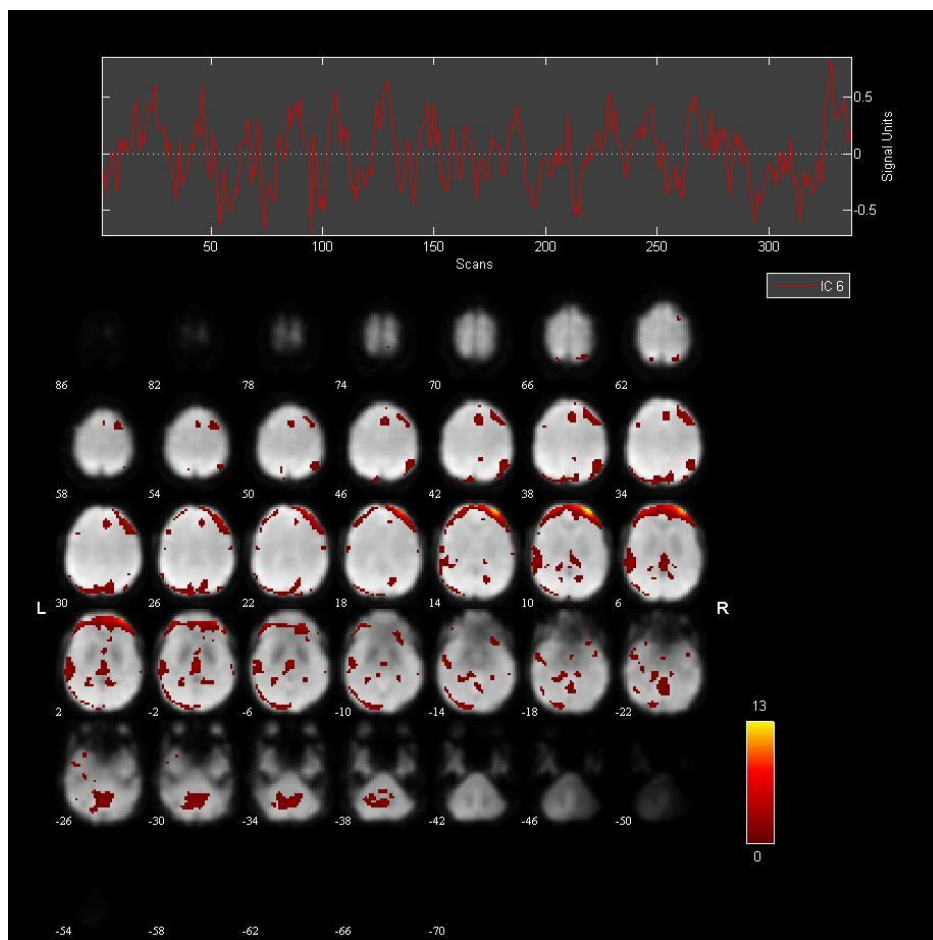


Figura 45: Activaciones funcionales de las regiones cerebrales que forman el componente independiente 6.

Las regiones cerebrales que formaron el componente independiente 6 fueron la circunvolución occipital media izquierda y derecha, el calcarino, el cerebelo anterior izquierdo, el giro temporal izquierdo, la corteza prefrontal media derecha, los giros frontal inferior triangularis y opercularis izquierdo, el giro cingulado medial derecho el área motora suplementaria, giro paracentral derecho, giro postcentral derecho, giro supramarginal derecho y el giro parietal superior derecho.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

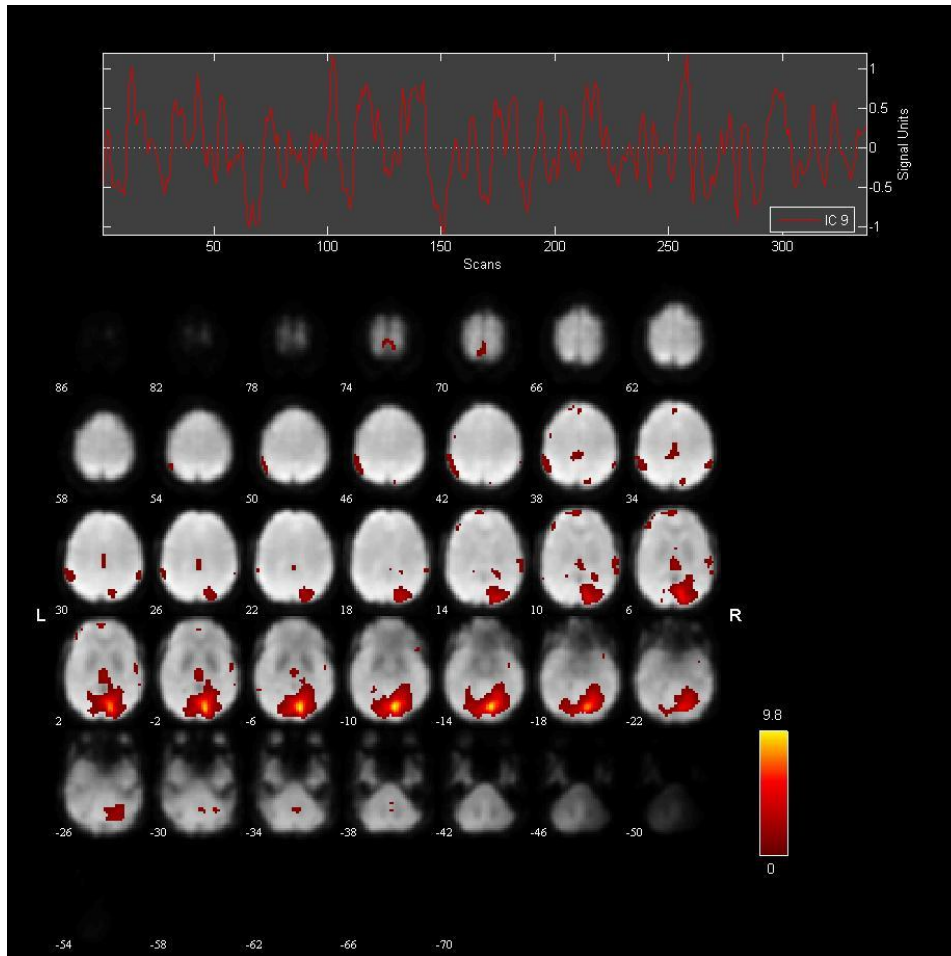


Figura 46: Activaciones funcionales de las regiones cerebrales que forman el componente independiente 9.

El componente independiente 9 lo formaron el giro lingual derecho, el giro temporal superior derecho, el giro parietal inferior derecho, el giro precentral izquierdo y derecho, el giro paracentral derecho, el giro frontal inferior triangularis, el giro supramarginal izquierdo y derecho y el cuerpo caudado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

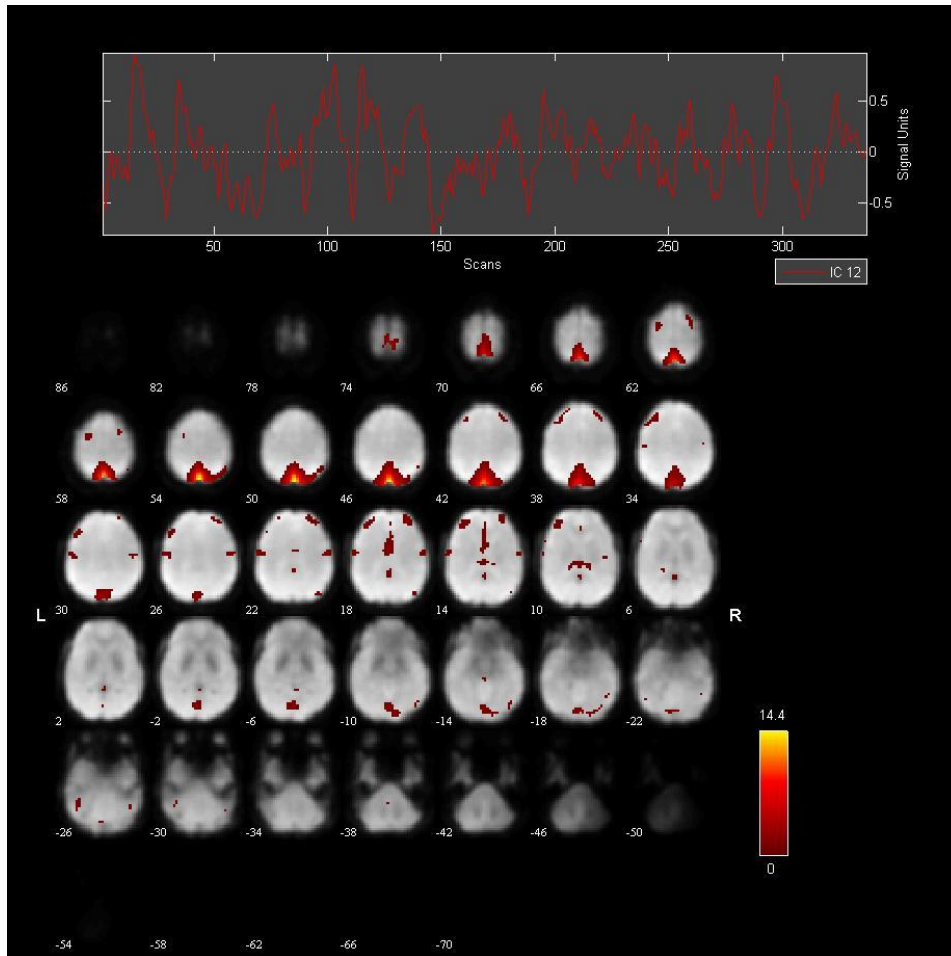


Figura 47: Activaciones funcionales de las regiones cerebrales que forman el componente independiente 12.

Las regiones cerebrales que se encontraron en el componente independiente 12 fueron el cerebelo crus 1 y lóbulo 6, el giro temporal inferior derecho, el giro lingual derecho, el precuneus izquierdo, el giro postcentral izquierdo, los giros frontal medio izquierdo y superior derecho, el Putamen derecho, el tálamo derecho e izquierdo, el hipocampo derecho e izquierdo y la amígdala derecha e izquierda.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

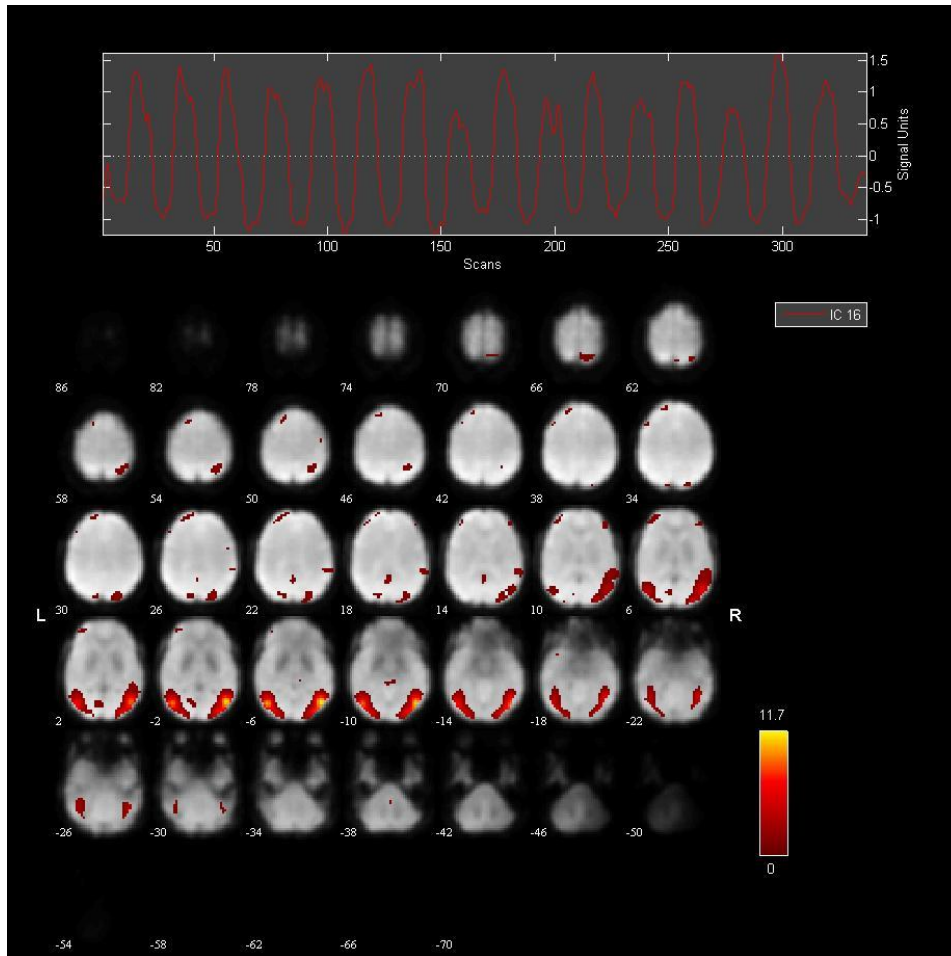


Figura 48: Activaciones funcionales de las regiones cerebrales que forman el componente independiente 16.

Las regiones cerebrales que formaron el componente 16 fueron la circunvolución inferior derecha e izquierda, el cuneus derecho, el giro temporal superior derecho, el precuneus izquierdo, el giro precentral derecho e izquierdo, el giro frontal medial izquierdo y derecho, el giro frontal superior derecho, tálamo derecho, cuerpo caudado derecho, ínsula izquierda e hipocampo izquierdo y derecho.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	



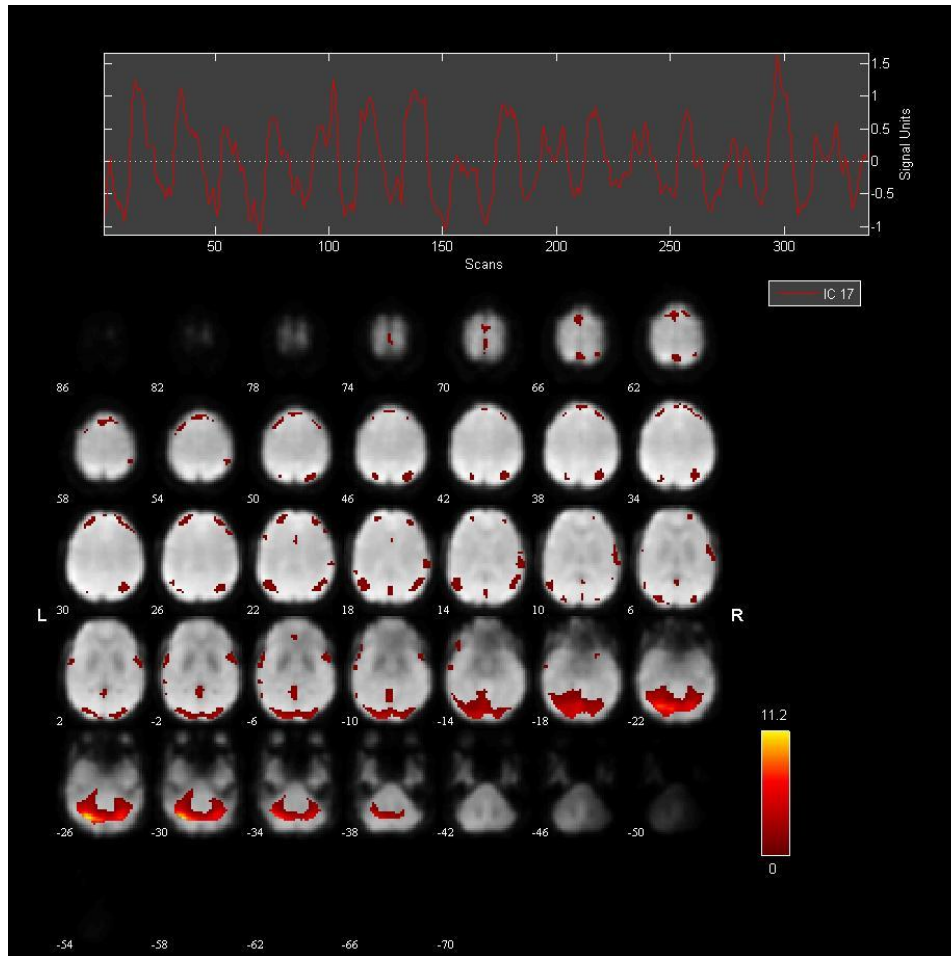


Figura 49: Activaciones funcionales de las regiones que forman la componente independiente 17

El componente independiente 17 los formaron el cerebelo crus1 derecho, la circunvolución occipital derecha, el giro temporal superior derecho, el cuneus derecho, el precuneus derecho, el giro parietal inferior derecho, el giro precentral derecho, el giro postcentral derecho, el giro frontal superior derecho, el giro frontal superior medial izquierdo, el giro frontal medial derecho e

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

izquierdo, el giro frontal inferior derecho, la ínsula derecha e izquierda y el cuerpo caudado izquierdo y derecho.

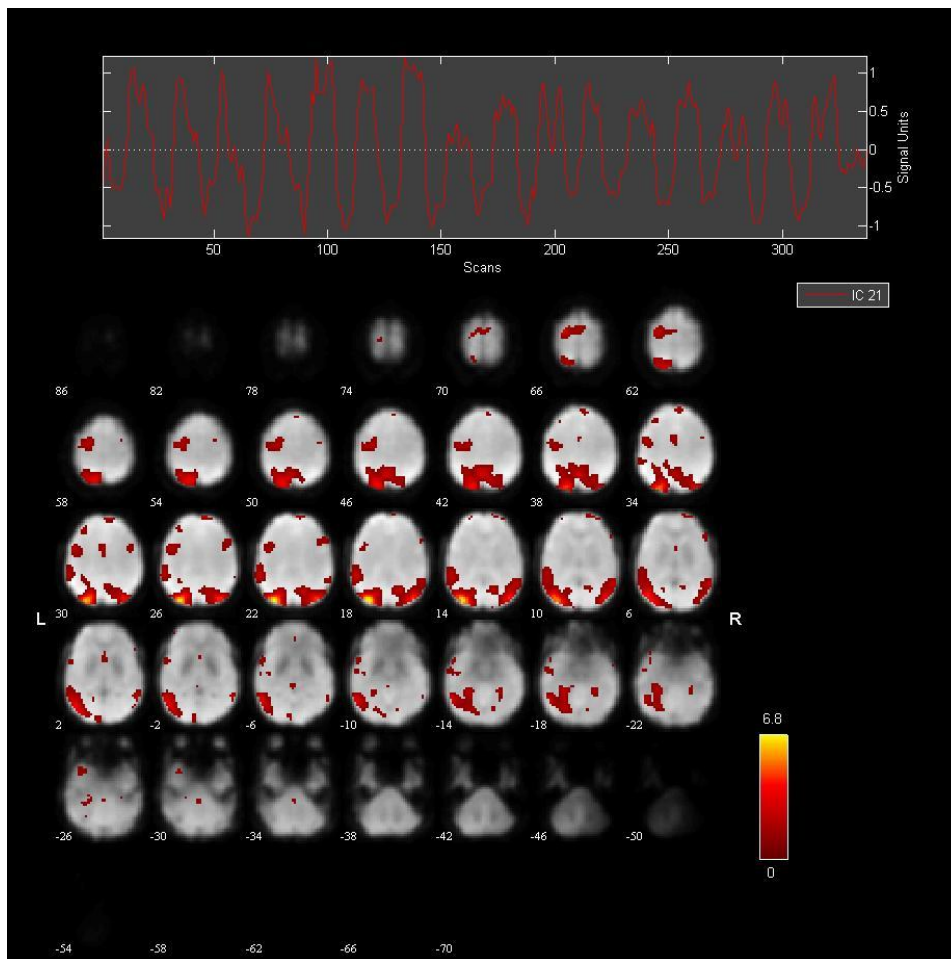


Figura 50: Activaciones funcionales de las regiones que forman la componente independiente 21.

El componente independiente 21 se formó con el cerebelo cruz 1 izquierdo y vermis 3, la circunvolución occipital media izquierda, el giro fusiforme derecho, el giro temporal medio

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



derecho, el giro cingulado anterior y medio, el giro frontal media izquierdo, el giro superior medial derecho y el giro frontal superior derecho.

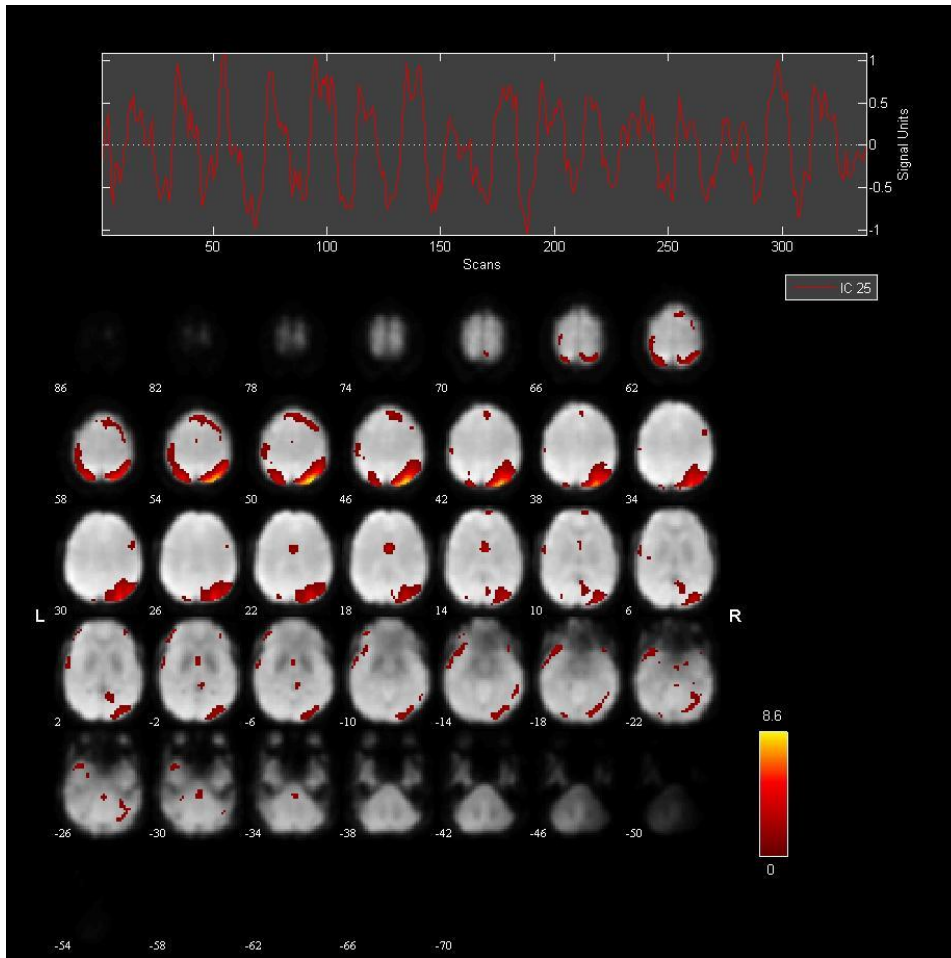


Figura 51: Activaciones funcionales de las regiones que forman la componente 25.

El componente independiente 25 lo formaron la circunvolución occipital superior izquierdo, el giro fusiforme derecho, los giros temporal inferior derecho y superior izquierdo, los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

giros frontal medio y superior medial derecho, el giro frontal inferior opercularis, la corteza prefrontal orbitomedial izquierda y derecha, el globo pálido derecho y la ínsula izquierda.

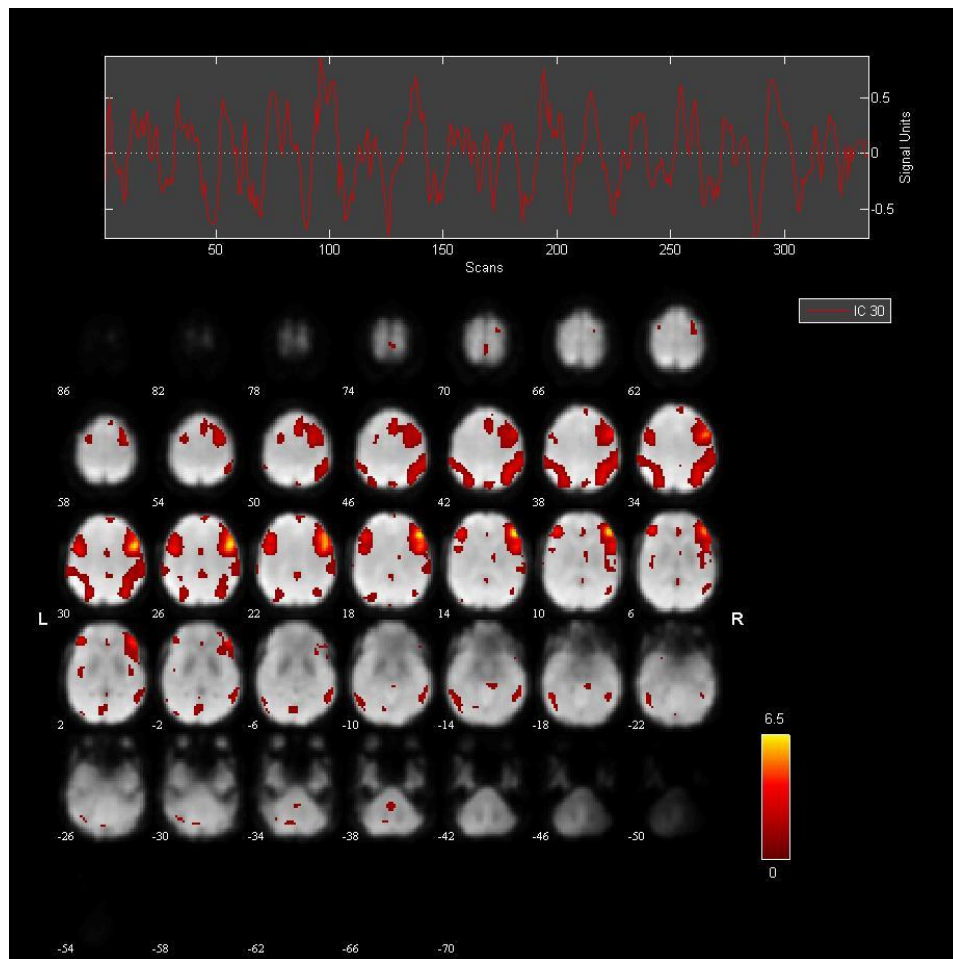


Figura 52: Activaciones funcionales de las regiones que forman la componente 30.

Las regiones cerebrales que formaron parte del componente independiente 30 fueron el cerebelo crus 2, el lóbulo parietal inferior derecho e izquierdo, el precuneus derecho, el giro paracentral derecho, el giro frontal superior medial derecho, el giro cingulado anterior derecho, el tálamo izquierdo y la ínsula izquierda.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Para comprobar la relación dinámica entre los componentes independientes seleccionados se calculan los centros de masas para conectividad funcional dinámica temporal (figura 53).

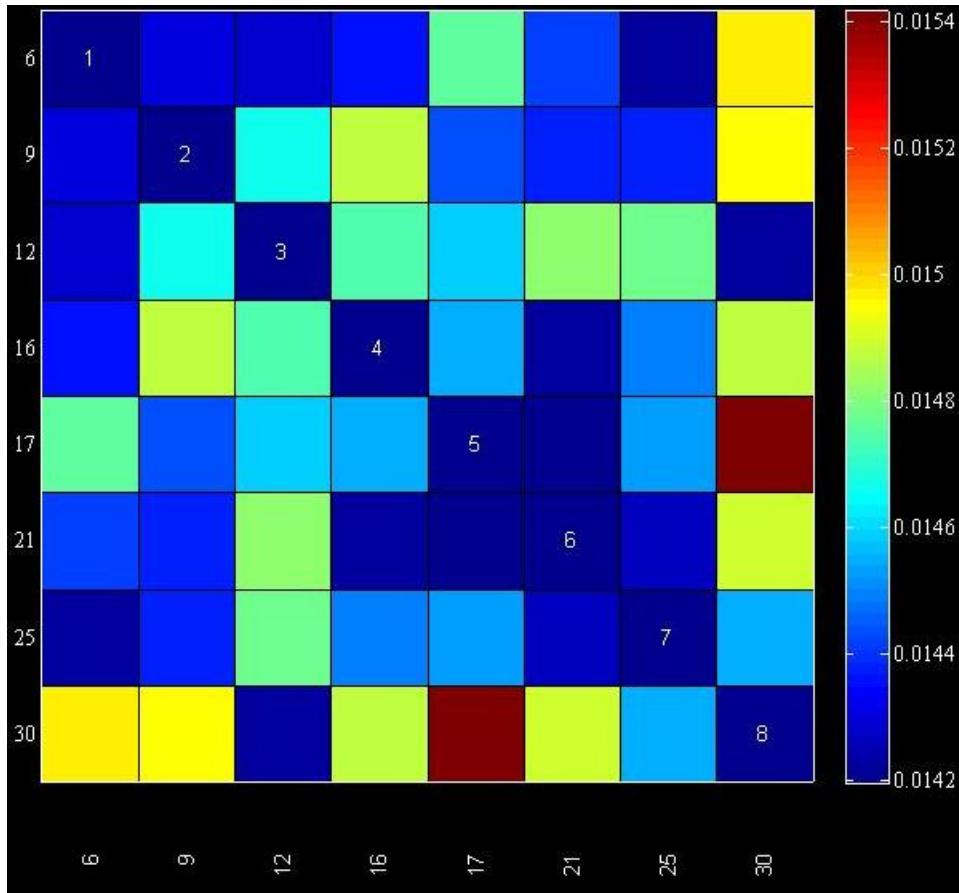


Figura 53: Centros de Masas promedio de las componentes independientes seleccionadas para una visión de la conectividad funcional dinámica temporal y donde se observa que la mayor parte de los componentes refieren a la componente 30. Los ejes de coordenadas posicionan a las componentes. La escala representa el valor promedio de los centros de masa de menor (azul) a mayor (rojo).

El componente 30 es el sobre el que correlaciona funcionalmente con la mayoría de componentes con la excepción del 12 y el 25, que entre ellos establecen un pequeño centro de masas (figura 54). El centro de masas más consistente lo forman las componentes 17 y 30.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

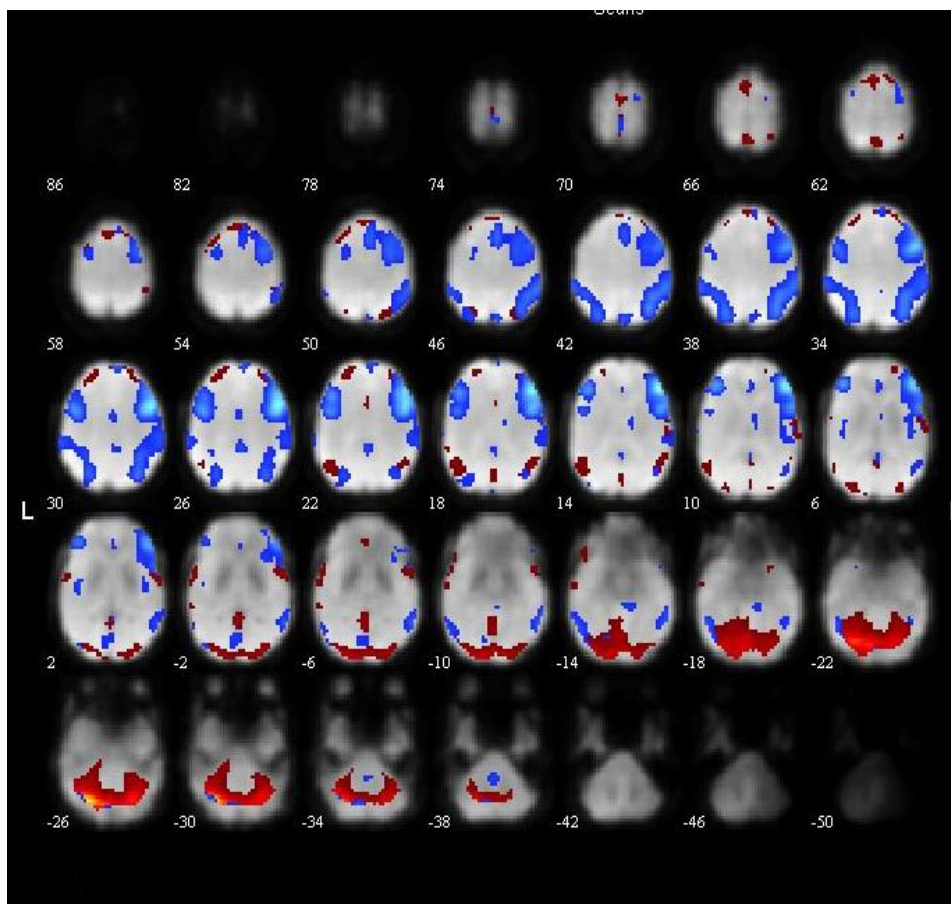


Figura 54: Regiones cerebrales con mayor conectividad funcional dinámica obtenidas a partir de las componentes 17 (rojo) y 30 (azul).

En la tabla 22 se muestran las regiones cerebrales que muestran tener conectividad funcional dinámica cuando se presentan estímulos fóbicos mediante vídeos con imágenes reales 3D a los participantes con fobia específica a pequeños animales. A excepción del tálamo y del cerebelo, las regiones cerebrales que integran las componentes 17 y 30 se localizan la actividad cortical con mayor centro de masas siendo, así, la conectividad funcional “centroide” sobre la que se relaciona la dinámica de las regiones cerebrales del resto de componentes estudiadas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

**Componente independiente 30****Componente independiente 17**

<b>Cerebelo Crus 2</b>	Cerebelo Crus 1 derecho
<b>Lóbulo Parietal Inferior derecho e izquierdo</b>	G. Frontal Inferior derecho
<b>Ínsula izquierda</b>	Giro Temporal Superior dercho
<b>Giro Cingulado anterior derecho</b>	Ínsula derecha e izquierda
<b>Tálamo izquierdo</b>	Corteza Prefrontal Orbitomedial
<b>Precuneus derecho</b>	Cuerpo Caudado derecho e izquierdo
<b>Lóbulo Paracentral derecho</b>	Giro Parietal Inferior derecho
<b>Lóbulo Parietal Inferior izquierdo</b>	Precuneus derecho
	Cuneus derecho
	Giro Precentral derecho
	Giro Postcentral derecho
	Circunvolución Occipital Medio derecho
	Giro Frontal Medial derecho e izquierdo
	Giro Frontal Superior derecho
	Giro Frontal Superior Medial izquierdo

Tabla 22: Regiones cerebrales con mayor conectividad funcional dinámica obtenidas a partir de las componentes 30 y 17 según su orden temporal.

Por último, se obtuvo una línea de orden temporal de ocurrencia de los componentes independientes utilizando un algoritmo basado en la curtosis de las distribuciones de activación funcional para cada componente. Así, el componente independiente 30 ocurre primero en el tiempo que el componente independiente 17.

Con esto no sólo tenemos qué regiones cerebrales se activan cuando una persona con fobia específica a pequeños animales se enfrenta al estímulo fóbico, sino además conocemos como correlaciona la actividad funcional de regiones alejadas en el tiempo dentro de cada componente independiente seleccionado y cómo es el proceso de conectividad funcional dinámica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

#### IV. Discusión

El objetivo principal de este trabajo de investigación era, en primer lugar, buscar si existían diferencias en el tejido cerebral medido a través de morfometría basada en vóxeles entre fóbicos y no fóbicos en fobia específica a pequeños animales (arañas, lagartos y cucarachas). Por otro lado, a partir de estudios con resonancia magnética funcional interesaba conocer si existían diferencias en cuanto al funcionamiento cerebral entre fóbicos y no fóbicos en las regiones cerebrales que se conoce que están implicadas en las fobias específicas, y que han sido descritas en el marco teórico del presente trabajo. Además, esta comparación se realizó con los formatos de imagen de vídeo 3D filmado de la realidad y contruados en realidad virtual. En este punto, y si en los estudios morfométrico y funcional existían tales diferencias, entonces había que comprobar si existía alguna relación entre los resultados de morfometría y funcionalidad. Por último, se pretendía conocer si distintas regiones activas funcionalmente, y alejadas entre sí, mostraban en sus respectivas activaciones una correlación temporal, para lo que se realizó un estudio de conectividad funcional. Con todo lo dicho, en las páginas que siguen a continuación discutiremos los resultados encontrados para cada objetivo.

##### 1.- Morfometría basada en vóxeles.

A partir de los datos de morfometría iniciales se obtiene el volumen intracraneal total, volumen de materia gris y volumen de materia blanca (figura 20). Se encuentran diferencias significativas entre hombres y mujeres tanto en el volumen intracraneal (figura 21) como en materia gris (figura 22). No es así para la materia blanca. Estas diferencias encontradas muestran un volumen mayor para los hombres, resultados que se ajustan a los recogidos por Ruigrok (2014)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

en un meta-análisis que revisa los estudios publicados con diferencias de género en medidas de morfometría, donde se sugiere tener en cuenta este aspecto en este tipo de análisis.

Los datos aportados por el estudio morfométrico de los participantes con fobia específica a pequeños animales mostraron que la estructura cerebral con mayor volumen en comparación con los controles fue el putamen derecho (tabla 3). No observándose interacción con el factor género. Shang et al (2014) en una revisión de trabajos con neuroimagen estructural informan no encontrar reportes en morfometría basada en vóxeles para fobias específicas. De la misma manera, Freitas et al (2008) no mencionan variación volumétrica para fobias específicas en un meta-análisis sobre resonancia magnética estructural en trastornos de ansiedad. Mientras Hilbert et al (2015) encuentran un incremento del volumen del giro precentral izquierdo en personas con fobia específica. Sin embargo, en contraposición a los pocos datos morfométricos encontrados para fobias específicas, existen referencias de hallazgos sobre cambios en el volumen del putamen en otros trastornos de ansiedad. Así, Del Casale et al (2013) informan que variaciones del volumen morfométrico del putamen correlacionan con el trastorno de pánico. Yoo et al (2005) encuentran que el putamen tenía menor volumen en el trastorno de pánico. Potts, Book y Davison (1996) encontraron que el putamen tenía menor volumen en personas con fobia social que en personas sin esta fobia. Rosenberg et al (1997) encuentran una reducción del volumen del putamen en pacientes pediátricos con trastorno obsesivo compulsivo. Mientras que Peterson et al (2000) no encuentran tales diferencias, Szesko et al (2008) encuentran dichas diferencias en ambos hemisferios cerebrales. En suma, con tales referencias parece que en el resto de trastorno de ansiedad el volumen del putamen suele ser menor en los pacientes.

Aun así, entendemos significativo el hecho que en los participantes con fobia el putamen sea mayor que en los participantes no fóbicos, pues se ha involucrado a esta región con el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



aprendizaje por condicionamiento instrumental, principalmente en aspectos relacionados con el movimiento de las extremidades (Amso et al., 2005; Barnes et al., 2005; Frensch y Runger, 2003; Fujii y Graybiel, 2005; Rodríguez et al., 2006). Por otra parte, Umada et al (2015) encuentran un incremento bilateral de la materia gris del putamen en pacientes con taquicardia que relacionan con la actividad de la ínsula en los procesos interoceptivos tanto en trastornos de ansiedad como afectivos.

Entendemos que se trata de un tema a profundizar en estudios posterior pues cabe plantearse si este mayor volumen del putamen (figura 23) no pudiera ser el fruto de un largo tiempo de reforzamiento de la conducta de escape del estímulo fóbico y sus contextos, donde el sujeto esperaría su probable aparición, puesto que el putamen está implicado en la ejecución de movimientos aprendidos (Packard y Knowton, 2002).

Por otra parte, los participantes sin fobia específica presentan volúmenes morfométricos mayores en los fóbicos en estructuras corticales (tabla 4), en gran medida de la corteza prefrontal orbital y medial, significados por su papel en la regulación emocional (Golkar, et al., 2012; Rudebeck et al., 2013). Además, este volumen mayor para los participantes sin fobia en la corteza occipital media, implicada en el modelo de doble ruta en el procesamiento profundo del estímulo fóbico, resulta de interés para el estudio de la vía larga de transmisión de la información emocional visual a la amígdala. Se observan diferencias en otras regiones corticales que participan en el proceso pero que eran objeto de estudio en el presente trabajo, muestran que en las regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento cortical de estímulo o con la regulación emocional de la respuesta, los participantes con fobia específica a pequeños animales tenían menor volumen de materia gris. Este resultado podría estar relacionado con el déficit cortical para la regulación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

emocional observado para las personas con fobias específicas (Lacroix et al, 2000; Shin y Liberzon, 2010; Wager et al., 2008).

Introducido el factor género en los análisis de las diferencias volumétricas, se obtiene una interacción sólo cuando el volumen es mayor en los participantes sin fobia para los giros lingual, postcentral, frontal medio, precentral y el precuneus (Tabla 5).

En suma, en cuanto al objetivo de conocer las diferencias de volumen en diferentes tejidos cerebrales a partir de imágenes cerebrales entre fóbicos y no fóbicos, se puede concluir que los participantes con fobia específica a pequeños animales muestran tener menor volumen que el grupo control en regiones corticales significadas en funciones de regulación emocional como las cortezas orbitofrontal y medial, así como en la corteza occipital media implicada en la ruta larga de acceso a la amígdala en el procesamiento emocional. Por otra parte la región que mostró mayor volumen en los participantes con fobia específica que en el grupo no fóbico ha sido el Putamen que ha sido relacionado con el aprendizaje operacional fundamentalmente para movimientos. Por lo tanto, si se han encontrado diferencias estructurales entre fóbicos y no fóbicos.

## 2.- Resonancia Magnética Nuclear funcional (RMNf).

Mediante RMNf se estudiaron los procesos de activación de las áreas cerebrales implicadas en las fobias específicas, en las que esperábamos encontrar diferencias entre fóbicos y no fóbicos al presentarles el estímulo fóbico en dos formatos de imagen (reales vs. realidad virtual). En primer lugar, antes de entrar a discutir las diferencias entre los participantes con fobia específica de los que no la presentaban, un aspecto a destacar, de carácter general, es que la intensidad de activación depende del formato de imagen que se presenta. Las imágenes de vídeo filmadas de la realidad

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

generan mayor intensidad en la respuesta hemodinámica. Esto sugiere que una persona con una fobia tiene bien definido cómo es su estímulo fóbico, y que otra versión del mismo no produce el mismo efecto.

Cuando se presentaron estímulos fóbicos a partir de vídeos con imágenes reales a los sujetos con fobia específica a pequeños animales, el patrón de activación cerebral resultante fue similar al encontrado en los meta-análisis que han recogido trabajos similares en la literatura específica (Etkin y Waper, 2007; Ipser, Singh y Stein, 2013; Peñate et al., 2017).

A nivel subcortical encontramos la activación bilateral del tálamo. Esto resulta congruente con el hecho de que la información visual es distribuida al cerebro desde el tálamo (Davis, 2007). Además, Leuken (2011) obtiene una actividad bilateral del tálamo similar a la encontrada en nuestro estudio (tabla 6).

Dentro del modelo de doble ruta (Granziera et al. 2011; Papez, 1995) en el procesamiento cerebral de estímulos fóbicos, los diferentes núcleos del tálamo muestran participar diferenciadamente en la ruta corta o en la ruta larga. Esto no supone que esta sea la única función de estos núcleos.

Por esta razón estudiamos la respuesta hemodinámica del núcleo geniculado lateral, asociado a la ruta larga por sus conexiones con la corteza occipital dentro del sistema de procesamiento visual. Y, por otra parte, estudiamos la actividad del núcleo pulvinar, asociado a la vía corta por sus conexiones con la amígdala.

Lo que observamos para los sujetos con fobia que vieron vídeos de imágenes reales, es que activaban de forma intensa ambos núcleos. Esto supone, al menos, que los puntos de partida de ambas rutas están activos funcionalmente (figura 32).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Al comparar las activaciones de los participantes con fobia específica con la de los participantes sin fobia en la modalidad de vídeos filmados de la realidad, observamos que la activación talámica sólo es mayor significativamente en el tálamo izquierdo (tabla 14).

La activación de tálamo (tabla 7), y en particular, la del núcleo geniculado lateral y del pulvinar, en los participantes sin fobia es tan intensa como en los sujetos con fobia (figura 33). Esto nos lleva a pensar que hay otros núcleos del tálamo izquierdo que presentan un nivel de activación diferencial con los controles. Existen varios candidatos a tenor de sus conexiones que podrían tener sentido dentro de la red de procesamiento de estímulos fóbicos. Así, la corteza cingulada presenta conexiones con los núcleos dorsolateral y posterolateral del tálamo (Hendelman, 2006). Por otra parte, el núcleo talámico medio dorsal muestra conexiones con la corteza prefrontal (Cavada 2000; Romanski, 1997). En resumen, dentro del modelo de doble ruta los núcleos implicados en enviar información por vía larga y corta a la amígdala están igualmente activos en fóbicos y controles. Sin embargo, existe una asimetría izquierda diferencial a favor de los sujetos con fobia, lo que hace suponer la actividad de otros núcleos en relación a otras estructuras cerebrales del circuito que explique la respuesta hemodinámica total del tálamo.

La respuesta de tálamo en los participantes con fobia a los que se presentó estímulos fóbicos en realidad virtual también fue bilateral (tabla 10), pero con una respuesta hemodinámica menor que en los participantes con fobia que vieron vídeos de imágenes reales. Por otra parte, la activación del tálamo en los participantes sin fobia específica con el formato de imagen en realidad virtual fue igualmente bilateral, pero más intensa que en los participantes con fobia con el mismo tipo de imagen (tabla 12). Aunque el tálamo izquierdo es significativamente diferente entre ambos grupos (tabla 16), es decir, y de la misma manera que ocurría con las imágenes reales, los participantes con fobia presentan mayor respuesta hemodinámica en el tálamo izquierdo que los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

participantes sin fobia. Se entiende, pues, que el patrón de actividad talámica en los sujetos con fobia es el mismo independientemente del tipo de imagen no siendo estadísticamente diferentes.

En cuanto, al papel de los núcleos del tálamo en la doble ruta en los participantes con fobia en realidad virtual, se observa que el núcleo geniculado lateral y el núcleo pulvinar presentan un patrón de activación diferente (figura 34) al encontrado para las imágenes reales. El núcleo geniculado lateral derecho está significativamente activo mientras que el izquierdo no llega a obtener niveles significativos de activación. A pesar de esta respuesta diferente del núcleo geniculado lateral izquierdo en imágenes por realidad virtual, la respuesta del tálamo no es diferente para los participantes con fobia tanto hayan visto imágenes filmadas de la realidad como construidas con realidad virtual (tabla 18). Sin embargo, con nuestros análisis no podemos explicar un patrón diferente de funcionamiento de tálamo en sus núcleos estratégicos para el modelo de doble ruta con una actividad no diferenciada estadísticamente del tálamo, aun así, parece que el procesamiento de los diferentes núcleos talámicos para los estímulos fóbicos se muestra como una cuestión a investigar, más aún al comprobar que el patrón de respuesta en estos dos núcleos de los participantes sin fobia en realidad virtual era similar que para los videos reales (figura 35). Recientemente, y en este sentido, Penzo et al. (2015) en una investigación con ratones encontraron que el núcleo paraventricular del tálamo está activo específicamente cuando los animales aprenden a temer o cuando recuerdan algo temido, y descubren la existencia de un mensajero químico relacionado con el factor de crecimiento (BDNF) que permite al núcleo paraventricular del tálamo ejercer control sobre el núcleo central de la amígdala en un mecanismo regulatorio de aprendizaje y memoria del miedo en ratones.

La definición de una vía corta asume la existencia de una conexión tálamo-amígdala que provee al organismo de una respuesta urgente ante una amenaza (LeDoux, 2000).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

En los participantes con fobia encontramos activas tanto la amígdala del hemisferio derecho como izquierdo, y la respuesta hemodinámica fue muy intensa en ambos (tabla 6). Sin embargo, la mayoría de los trabajos encuentran que es la amígdala izquierda (Dilger et al., 2003; Phelps et al., 2001; Stroube et al., 2006; Wendt et al., 2008). Si bien es cierto, que nuestra presentación de estímulos fue con vídeos 3D mientras que en estos trabajos se presentaban fotografías del pequeño animal. Por otro lado, Gossen et al. (2007) y Veltman (2004) proponen como explicación que esta asimetría sea más intensa en periodos breves de presentación a un efecto de habituación que pudiera producirse en los diseños de bloque, sin embargo, en nuestro trabajo ocurre que la activación es muy intensa y bilateral. Así que es posible que este efecto pudiera estar relacionado con el formato de presentación de estímulos fóbicos, que en nuestro caso busca ser más cercano a la realidad con filmaciones de los animales en movimiento presentados estereoscópicamente. Esto podría ser una explicación de la mayor intensidad de respuesta hemodinámica para este tipo de imagen. Es posible que el efecto cercanía a lo real requiera de mayores recursos neuronales por parte de la amígdala, lo que podría implicar un funcionamiento más simétrico de ésta.

En línea con este argumento fundamentado en la presentación estimular se encuentra el hecho de que los participantes del grupo control sin fobia mostraron activación bilateral de la amígdala (tabla 7), aunque en puntuaciones Z menos intensas que los participantes con fobia. Sin embargo, ese efecto, como ya hemos comentado, parece ser global y dependiente del tipo de imagen presentada.

Ante la no existencia de diferencias significativas en la actividad funcional de la amígdala (tabla 14), se puede argumentar que, independientemente de que se tenga una fobia o no, la información visual del estímulo fóbico llega desde la pupila al tálamo y de aquí a la amígdala, esto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

supone procesamiento, a partir de la vía corta, de la amígdala. Actividad funcional más intensa (figura 36) y extensa (figura 37) para los participantes con fobia, pero sin alcanzar una diferenciación estadísticamente significativa.

Una cuestión a tener en cuenta a la hora de comprender este patrón de activación de la amígdala en personas que no tienen fobia específica sería el contenido de la emoción generada, pues la amígdala no sólo se activa intensamente por el miedo (Lane, Chua y Dolan, 1999). Así, arañas, lagartos y en especial, cucarachas, pueden generar otras emociones negativas diferentes al miedo que también son procesadas por la amígdala (Connolly, 2009; Vuilleumier y Pourtois, 2007).

Parece que la amígdala es una estructura cerebral necesaria para las fobias específicas, pero no suficiente, requiere del resto de regiones de interés que forman la red cerebral del procesamiento de la emoción del miedo en los sujetos con fobia específica.

En los participantes sin fobia específica a pequeños animales que presenciaron las imágenes en formato de realidad virtual (tabla 12), observamos que la respuesta hemodinámica en la amígdala mantiene el componente bilateral visto en imágenes reales, pero que el nivel de intensidad de la activación es mucho menor, sin llegar a alcanzar la significación estadística. En nuestra opinión, esto sugiere que, aunque parece que cuanto más cercano a la realidad es el estímulo fóbico presentado más intensa es la respuesta de la amígdala, las imágenes en realidad virtual se muestran suficientes para producir su activación en personas sin fobia.

Sin embargo, no podemos afirmar lo mismo para los participantes con fobia específica que vieron imágenes en realidad virtual (Tabla 10), porque no cumplieron con el criterio estadístico establecido ( $p < 0,001$  y volumen de extensión de  $128 \text{ mm}^3$ ) para considerar una activación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

funcional en la amígdala. Aunque apenas hay trabajos similares en la literatura, encontramos que Clemente et al. (2014), en un diseño experimental similar con realidad virtual tampoco obtienen activación de la amígdala en sujetos fóbicos.

A partir de un estudio de la amígdala como región de interés (ROI), teniendo en cuenta que se puede amplificar el efecto estadístico de la intensidad de activación pues el análisis comprende únicamente a la ROI (la amígdala) en lugar de ser influido por el efecto estadístico del cerebro completo, encontramos que aunque en los participantes con fobia específica la amígdala derecha mantiene puntuaciones Z de intensidad similares a los participantes sin fobia para amígdala derecha e izquierda, la actividad no alcanza la extensión mínima requerida para considerarse como tal. En la amígdala izquierda de los participantes con fobia no alcanza el criterio de activación (figuras 38 y 39). En la figura 40 se puede observar el patrón diferencial de respuesta BOLD en la amígdala en los participantes con fobia específica entre las imágenes filmadas de la realidad y las construidas con realidad virtual.

Una posible explicación pasaría por asumir los procesos de condicionamiento clásico en la amígdala desarrolladas por LeDoux (2016) de tal manera que son los estímulos cercanos a la realidad los que han generado que la amígdala lo haya incorporado como estímulo fóbico, sin que otras formas de presentación del mismo generen una actividad intensa de la amígdala.

Otra posible explicación podría venir del papel de la corteza prefrontal a la hora de modular la respuesta de la amígdala, pues al participante con fobia específica le resultaría más sencillo hacer un control de sus emociones, aunque fuese de manera desadaptativa, ante el estímulo que puede reconocer como fóbico por su similitud al real (Roesch, Taylor y Schoenbarm, 2006).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



Con nuestro diseño experimental no es posible decantarse por una u otra alternativa, o quizás la alternativa correcta sea que las dos lo son. Por un lado, los trabajos sobre el condicionamiento en la amígdala se han hecho en modelo animal y, por otro, para saber la temporalización de la acción del prefrontal sobre la amígdala se podría implementar con un diseño relacionado con eventos o incorporar un registro de potenciales evocados a la toma de imágenes en resonancia magnética funcional de forma sincronizada.

El hipocampo se comprende como una estructura cerebral involucrada en procesar el contexto en el que aparece el estímulo (Cahill y McGaugh, 1996; Leake et al, 2017), en el caso de los participantes con fobia que vieron vídeos reales observamos que se activa bilateralmente (tabla 6). De forma similar ocurre en los participantes sin fobia (tabla 7). Sin embargo, la actividad de hipocampo de los participantes con fobia es significativamente mayor que la de los participantes sin fobia (tabla 14). En puntuaciones Z, la activación del hipocampo izquierdo es mayor que la de derecho. Entendemos que este efecto destacable en función de la coordinación ipsilateral de hipocampo y amígdala, como que se ha mencionado, está implicada en el procesamiento emocional dentro de doble proceso de memoria que supone identificar el estímulo fóbico y su contexto (Mineka y öhman, 2002; Packard et al, 2009) lo que parece indicar dicha coordinación en el patrón encontrado para los participantes con fobia específica que en los participantes sin fobia.

La activación de giro parahipocampal izquierdo en los pacientes con fobia específica (tabla 6) junto con las intensidades de activación más altas en hemisferio izquierdo para la amígdala, podría tener que ver con la asimetría encontrada en este sentido (Bannerman y col., 2004; Ritcher-Levin y Akirav, 2000). Según estos autores el giro parahipocampal estaría implicado en procesos de memoria de elementos aislados, por lo que es posible que se procesen conjuntamente elementos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

conocidos del contexto estimular al tiempo que elementos aislados nuevos, al fin y al cabo, los sujetos veían por primera vez las imágenes (Álvarez, 2008; Eichenbaum, 2003). Además, no se encuentra activación del giro parahipocampal en los pacientes sin fobia (tabla 7) lo que parece apuntar hacia el mencionado patrón de procesamiento emocional en los participantes con fobia específica.

Por otra parte, Leake, Zinn, Corbit y Vissel (2017) encuentran que hay una disociación entre la formación de memoria contextual y la adquisición del contexto del miedo. Así, Krasne et al (2015) comprueban que la adquisición rápida de memoria contextual en un entorno temido es responsabilidad de la zona C3 del hipocampo. Kirby et al (2012) encuentran evidencias de que la amígdala puede provocar neurogénesis en el hipocampo en contextos estimulares del miedo, por lo tanto, parece un proceso dinámico (Fanselow, 2010).

En lo que se refiere a la activación hipocampal en los participantes con fobia frente a estímulos en realidad virtual (tabla 10) es bilateral, pero mantiene la dinámica descrita hasta ahora en cuanto a una intensidad menor que con respecto a las imágenes de vídeos reales. Por el contrario, los participantes sin fobia ante estímulos fóbicos construidos con realidad virtual muestran activaciones intensas (tabla 12), más parecidas a los participantes sin fobia con imágenes reales, de hecho, no muestran diferencias significativas (tabla 19).

Entonces si los participantes con fobia que vieron imágenes reales presentan activaciones mayores, y estadísticamente significativas, que los participantes con fobia en realidad virtual (tabla 18) y al mismo tiempo no hay diferencias en cuanto a la activación del hipocampo en sus respectivos controles formados por participantes sin fobia, podría significar, primero, que no es un efecto del tipo de imagen pues las diferencias encontradas en este para los participantes con fobia específica no se mantienen en los participantes sin fobia y, segundo, que la forma de procesar el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

contexto por parte del participantes con fobia se ajuste al grado de realidad del estímulo, de hecho en realidad virtual no hay activaciones significativas de la amígdala. Sin embargo, para los participantes sin fobia específica las características visuales del estímulo no son determinantes pues en su caso no se trata de un estímulo fóbico.

Tras haber visto el comportamiento funcional de las tres estructuras centrales para la vía corta, pasamos a la discusión de los hallazgos en las estructuras vinculadas a la vía larga en el procesamiento del estímulo fóbico, del que ya hemos visto el tálamo desde se proyectan las conexiones en esta vía hacia la corteza sensorial.

La corteza sensorial implicada al presentar los estímulos fóbicos de forma visual sería la corteza occipital. En el patrón de activación registrado en la corteza occipital, lo primero que destaca es que aparece activo intensamente tanto para los participantes con fobia como sin fobia independientemente del tipo de imagen presentada. Se podría pensar que no resulta extraño al tratarse de una tarea visual. En este punto conviene recordar que, como se explicó en el método, durante el análisis de primer nivel, es decir, intrasujeto, se hicieron dos comparaciones: qué regiones activa el estímulo fóbico más que el estímulo neutro, y viceversa. Por lo que analizamos realmente lo que ocurre específicamente en la exposición del estímulo fóbico, en otras palabras, lo que sobresale, y así eliminamos el efecto visual del mero hecho de realizar la tarea de ver los vídeos. Por lo tanto, lo que analizamos son las activaciones diferenciales del estímulo fóbico en la corteza occipital.

Así, encontramos activas las circunvoluciones superiores, media e inferior para cada grupo cuando se les presenta el estímulo fóbico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

No hemos encontrado diferencias entre los participantes con fobia específica y sus respectivos controles en ninguna de las dos modalidades de imágenes presentadas (tablas 14 a 17). Sin embargo, existen diferencias estadísticamente significativas al comparar por el tipo de imagen. Así, los participantes con fobia que vieron imágenes reales activan más tanto el giro occipital medial como el calcarino (que es una región de la corteza visual primaria) que los que vieron realidad virtual (tabla 18). Esto sugiere que la activación del occipital medio y del calcarino, dependen del estímulo fóbico más cercano a la realidad y con mayor procesamiento en la zona del occipital donde llegan las conexiones desde el tálamo (Pessoa y Adolphs, 2010)

Si observamos lo que ocurre al comparar los participantes sin fobia específica en ambos grupos, observamos que ver una imagen real activa más las circunvoluciones superiores e inferior que al ver realidad virtual (tabla 19), lo que parece ser efecto del tipo de imagen (figura 41).

Al comparar la activación del núcleo geniculado lateral del tálamo y de la corteza visual primaria observamos la salida y la llegada de la vía larga. Linden et al. (2009) aporta que esta conexión desde el geniculado lateral genera procesos de plasticidad cerebral en la corteza visual primaria, parece, entonces, pertinente traer en este punto que en el giro occipital medio los participantes con fobia mostraron tener menor volumen morfométrico que los participantes sin fobia, sin pretender establecer una relación de causalidad. Sería de interés profundizar en este aspecto en futuros estudios.

Descritos nuestros datos y discutidos en el marco del modelo de doble ruta en el procesamiento del estímulo fóbico pasamos a discutir nuestros resultados, por un lado, en lo referente al procesamiento cerebral del malestar interno en la fobia a pequeños animales y, por otro, en lo que respecta al procesamiento cerebral de regulación emocional ante la presencia de un estímulo fóbico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxlz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Una de las estructuras de interés en este estudio es la corteza insular o ínsula, fundamentalmente porque procesa el malestar interno (interoceptivo) sufrido por una persona. En la presentación de estímulos fóbicos en formato de vídeo real observamos una activación bilateral de la ínsula en los participantes con fobia (tabla 6) que no ocurre en los participantes sin fobia (tabla 7), concretamente la ínsula izquierda está significativamente más activa en los participantes con fobia que en los que no tiene esta fobia específica (tabla 14). Esto es congruente con la percepción de un estímulo que el participante con fobia entiende como aversivo y que le produce malestar (Krolak et al., 2003 y Phillips, 1997). Y, además, representa que durante la aparición de los estímulos fóbicos monitoriza su estado emocional interno (Damasio, et al, 2000; Reiman et al., 1997).

En el tipo de imagen construida con realidad virtual encontramos el mismo efecto en los participantes con fobia, es decir, es mayor significativamente la activación de la ínsula izquierda que en los participantes sin fobia (tabla 16). Esto sugiere que la presentación de estímulos fóbicos mediante realidad virtual también produce malestar interno cuando una persona con esta fobia específica se expone al mismo, a pesar de no producir una activación significativa de la amígdala.

En cuanto a la corteza cingulada anterior sólo encontramos activación funcional significativa en el formato de imagen filmada de la realidad (tabla 6). Mostrando una activación significativamente mayor en los participantes con fobia que sin fobia (tabla 14), lo que supone que los estímulos fóbicos producen una respuesta emocional en los participantes con fobia (Shackman, 2011).

Por otra parte, Etkin et al. (2004) propone que el cingulado anterior participa en el control emocional tanto consciente como no consciente dentro del modelo de doble ruta.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

La activación de la corteza cingulada anterior izquierda unida a la activación encontrada de la ínsula izquierda podría ajustarse a la propuesta de Khalsa (2009) de la existencia de un circuito entre la ínsula y la corteza cingulada.

En cuanto al proceso de regulación emocional, la corteza prefrontal presenta activación tanto en su región orbital como dorsolateral en los participantes con fobia específica a pequeños animales en imagen filmada de la realidad (tabla 6). Este resultado, a primera vista sorprende, pues la literatura recoge que estas regiones se asocian funcionalmente para el control voluntario y el automático en la regulación emocional (Dalley, Cardinal y Robbins, 2004; Price, 2007). Sin embargo, como expresan Burns et al. (1996), Shah y Treit (2003) y Wall et al. (2004) en los estudios de la corteza prefrontal las conclusiones no son clarificadoras pues en ocasiones los estudios muestran que aparecen activas y en otras no. Aun así, las activaciones encontradas no resultaron ser significativamente diferentes a la de los participantes sin fobia en imagen real (tabla 14).

Para la presentación de estímulos mediante realidad virtual no encontramos activación prefrontal en los participantes con fobia (tabla 10), mientras que en los participantes sin fobia si se encuentra activa funcionalmente (tabla 12), siendo significativamente mayor la activación del prefrontal medial (tabla 17). Este resultado muestra la respuesta esperable en cuanto a la participación de la corteza prefrontal medial en la regulación emocional. Aunque en este tema hay cierta discusión en cuanto al papel real que juega esta región prefrontal. Así LeDoux (2002), Muller (2008) y Millar et al. (2006) proponen que su papel se sitúa en el control automático de las emociones mientras que Etkin, Egger y Kalish (2011) proponen que su papel se encuentra más en las funciones cognitivas que en la regulación emocional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Por otra parte, si se comparan los participantes con fobia entre las dos modalidades de imagen presentadas, encontramos que con imagen real se activa significativamente más la corteza prefrontal dorsal, en hemisferio izquierdo y derecho, que cuando se presenta el estímulo fóbico en realidad virtual (tabla 18). Mientras que, al comparar de la misma manera los participantes sin fobia entre los dos tipos de imagen se observa sólo la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral derecha (tabla 19). Lo que supone que cuando los estímulos fóbicos son presentados en videos filmados de la realidad se produce mayor procesamiento prefrontal dorsolateral que cuando se presentan en realidad virtual. La corteza dorsolateral ha mostrado estar implicada en el control voluntario en las situaciones emocionales. En este sentido, la activación bilateral en participantes con fobia específica frente a la unilateral derecha de los participantes sin fobia sugiere que en las fobias se utilizan recursos de control voluntario de las emociones de ambos hemisferios lo que no supone que sea un control cognitivo efectivo. En este sentido, Healey, Mansell y Tai (2017) en un estudio con personas con fobias a las arañas el papel del control emocional y afirman que es vital para una persona con fobia específica tener control sobre su experiencia de elementos importantes del medio como los soportes del tratamiento, pero que no es necesario el coraje de la persona en un enfrentamiento con su temor, sólo necesitan aprender a tener control voluntario, no impuesto, sobre su distancia a la araña para mejorar en su fobia.

### 3.- Estudio del efecto de la distancia visual del participante con respecto al estímulo fóbico y de la cantidad de estímulos fóbicos que aparecen en la imagen.

Para el factor distancia visual con respecto al estímulo fóbico no se encontraron diferencias significativas entre los participantes con fobia y sin fobia. Sin embargo, si se encontraron diferencias en el factor cantidad de estímulos presentados en cada bloque. Así, el precuneus

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

izquierdo aparece significativamente activo en los participantes con fobia específica cuando aparecen varios estímulos en la imagen.

Lundstrom, Ingvar y Peterson (2005) encontraron que el precuneus se activa conjuntamente con la corteza prefrontal inferior lateral izquierdo en procesos de memoria episódica. Estos autores proponen que ambas estructuras juegan un importante papel en los procesos de memoria episódica buscando información relevante a fin de enriquecer el contexto. En nuestro estudio, cuando se presentan varios animales pequeños filmados en libre movimiento, podría entenderse según esta propuesta, pues la situación de cambio en la escena que observa el participante cuando aparece un solo animal puede requerir menos procesamiento, en este sentido, del precuneus que cuando hay varios animales, cada uno con sus movimientos e interactuando entre ellos en la escena. Además, las regiones inferiores del prefrontal aparecen activas funcionalmente ante la presencia del estímulo fóbico en los participantes con fobia (tabla 6), y esta región, como hemos visto, ocupa partes tanto del prefrontal orbital más lateral como del prefrontal dorsolateral más inferior. En suma, se puede entender que la propuesta de Lundstrom, Ingvar y Peterson (2005) pueden explicar la significación del precuneus en los participantes fóbicos cuando aparecen varios animales en la escena.

#### 4.- Conectividad funcional.

Este estudio se realizó sólo para los sujetos con fobia específica a pequeños animales pues nos interesaba como se relacionaban funcionalmente entre sí las regiones cerebrales activas observadas en el estudio de resonancia magnética nuclear funcional (Tabla 6) (figura 43). A partir

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



de un análisis de componentes independientes se encontraron las siguientes regiones con una alta conectividad funcional dinámica (tabla 22) (figura 54):

En primer lugar, encontramos una amplia conectividad entre las áreas corticales. De estas, destacar la correlación entre las activaciones funcionales del occipital medio bilateral y el calcarino con la corteza prefrontal media. En otras palabras, la zona diana de las proyecciones del tálamo hacia la corteza occipital y una de las regiones implicadas en la regulación emocional (LaBar et al, 2007; Emery y Amaral, 2000).

También se observó la conectividad funcional amígdala e hipocampo de forma bilateral lo que apoyaría la idea ya expuesta de funcionamiento ipsilateral en el procesamiento del contexto en el que aparece el estímulo fóbico (Zheng, et al, 2017).

Encontramos conectividad funcional del cerebelo en sus regiones crus 1 y lóbulo 6, que han sido implicadas en la actividad emocional (Turner y colab., 2007). Tal correlación aparece con la conectividad amígdala- hipocampo (Zheng et al, 2017).

En esta misma componente encontramos la correlación funcional con el putamen derecho, que en nuestros datos es la única región en la que los sujetos con fobia mostraban tener mayor volumen anatómico que los controles, y a la vez covariaba significativamente con su actividad funcional. El putamen está implicado en el condicionamiento instrumental durante el aprendizaje de los movimientos (Amso, 2005; Barnes, 2005; Frensch y Runger, 2003; Fuji y Graybiel, 2005). Un tercer aspecto que hace significativo el hallazgo es que encontramos que está funcionalmente conectado a la amígdala y al hipocampo.

Otro de los patrones de conectividad funcional de interés para nuestro resultado de la correlación entre el tálamo, el hipocampo y la ínsula. También correlacionan las activaciones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

funcionales de la ínsula, la corteza prefrontal medio y la circunvolución occipital lo que sugiere una relación funcional entre la vía larga, el malestar interoceptivo y la regulación emocional (Kuniecki, 2003).

En la relación tálamo-ínsula observamos una correlación funcional que además muestra conectividad funcional con el giro cingulado anterior, lo que apoyaría la propuesta de Khalsa (2009).

En las conexiones de la ínsula comprobamos correlaciones funcionales con la corteza temporal, parietal y frontal congruentes con las aferencias y eferencias de la ínsula (Mesulam y Mufson, 1982; Mufson y Mesulam, 1982).

En suma, encontramos, a partir de un análisis de componentes independientes, que las regiones propuestas en el marco teórico de este trabajo de investigación como implicadas en el procesamiento cerebral cuando al participante con fobia específica a pequeños animales se le presenta el estímulo fóbico, muestran actividad funcional conjunta que sugiere la existencia de conectividad funcional entre ellas. Así, que las regiones involucradas en conformar los centros de masas más fuertes sean corticales sugiere que predomina la actividad cortical sobre la subcortical, que, en función de la fobia específica que presentan estos participantes, este procesamiento no muestra eficacia para la regulación emocional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## V. Conclusiones

1.- Los participantes con fobia específica a pequeños animales muestran tener menor volumen en morfometría basada en vóxeles que los controles en regiones corticales involucradas en la regulación emocional y en la corteza visual para la vía larga dentro del modelo de doble ruta.

2.- El putamen derecho mostró ser la región con mayor volumen morfométrico en el grupo fóbico que en los controles, región relacionada con el aprendizaje operacional, principalmente para movimientos. Además, este resultado estructural covaría estadísticamente con la actividad funcional del putamen derecho.

3.- Las imágenes filmadas con pequeños animales reales producen activaciones cerebrales más intensas en los participantes con fobia que las construidas mediante realidad virtual.

4.- La presentación del estímulo fóbico a través de imágenes filmadas de la realidad producen la activación funcional de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional: tálamo, amígdala, corteza occipital, corteza cingulada anterior, ínsula y corteza prefrontal.

5.- Los núcleos talámicos geniculado lateral y pulvinar muestran actividad funcional asimétrica izquierda en el grupo con imágenes filmadas de la realidad. Estos núcleos están relacionados con la vía larga y corta, respectivamente, dentro del modelo de doble ruta de llegada de la información emocional a la amígdala.

6.- La respuesta del núcleo geniculado lateral para el estímulo fóbico presentado mediante realidad virtual al grupo fóbico muestra un patrón diferente de activación al observado para videos filmados de la realidad los que sugiere que el procesamiento de la vía larga dentro del modelo de doble ruta podría ser diferente según el tipo de imagen en la que es presentado el estímulo fóbico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

7.- La respuesta de la amígdala ante la presencia del estímulo fóbico no resultó ser estadísticamente diferente entre los dos tipos de imágenes presentados para el grupo fóbico. Sin embargo, el patrón de respuesta hemodinámica para las imágenes reales muestra actividad significativa, mientras que para realidad virtual no. Esto sugiere que, aunque para realidad virtual la actividad de la amígdala no superase el punto de corte establecido para falsos positivos, hay indicios de actividad amígdalina no diferente estadísticamente de la observada para vídeo reales. Apoya esta conclusión observar que existe activación funcional de la ínsula, sugiriendo procesamiento del malestar interoceptivo propio de la respuesta emocional.

8.- Se encuentra mayor intensidad de activación funcional en la amígdala para imágenes tomadas de la realidad que construidas con realidad virtual. Esto sugiere que cuanto más cercano a la realidad resulta ser el estímulo fóbico más intensa es la respuesta hemodinámica de la amígdala. Esto podría relacionarse con procesos de condicionamiento de la amígdala en las fobias específicas en la medida que a mayor similitud visual con el pequeño animal temido más recursos necesita poner la amígdala en funcionamiento.

9.- El grupo fóbico que vio imágenes filmadas con animales reales muestra activaciones más intensas del hipocampo que cuando vieron realidad virtual. Esta diferencia no se observa en los controles, lo que sugiere que en el hipocampo se produce mayor procesamiento cuanto más cercano a la realidad es el estímulo fóbico presentado.

10.- El área visual primaria se muestra funcionalmente más activa en el grupo fóbico cuando se presenta el estímulo fóbico filmado de la realidad que cuando se le presenta construido con realidad virtual. Esto sugiere mayor procesamiento del área visual a la que proyecta el tálamo en la vía larga cuanto más real es el estímulo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

11.- La ínsula muestra una fuerte respuesta hemodinámica independientemente del tipo de imagen en la que se presenta el estímulo fóbico. Esto sugiere que tanto los vídeos con pequeños animales reales como con realidad virtual provocan un alto procesamiento cuyo contenido es el malestar interoceptivo de la persona con fobia específica. En este sentido, este resultado podría validar el uso de realidad virtual en las técnicas de exposición.

12.- Se produce mayor activación estadísticamente significativa de la corteza prefrontal dorsolateral en los participantes con fobia específica a los que se les presentó los estímulos mediante videos filmados de la realidad que para realidad virtual. Esto sugiere la existencia de procesamiento involucrado en el control voluntario de las emociones, pero no supone que el mismo sea eficaz.

13.- La aparición de varios pequeños animales en la imagen que observa el participante con fobia específica provoca la activación funcional del precuneus izquierdo implicado en procesos de memoria episódica.

14.- Las regiones que se entienden involucradas en el modelo de doble ruta, en la regulación emocional y en el procesamiento del malestar interoceptivo mostraron estar conectadas funcionalmente en cursos temporales diferenciados en los participantes con fobia específica. Todas ellas comparten áreas corticales como centro de conectividad funcional dinámica. Esto sugiere un predominio cortical en la dinámica de actividad funcional, que muestra no resultar eficaz para la regulación emocional en función de sus quejas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## VI. Referencias.

- Adhikari, A., Topiwala, M. A., & Gordon, J. A. (2010). Synchronized Activity between the Ventral Hippocampus and the Medial Prefrontal Cortex during Anxiety. *Neuron*, 65(2), 257–269. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.002>
- Adolphs, R. y Damasio, A. (2000). Neurobiology of emotion at a system level. En J. C. Borod (Ed.), *The neuropsychology of emotion*. Nueva York: Oxford University Press.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Fear and the human amygdala. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(9), 5879–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666173>
- Akert, K., Bornstein, M., Bucher, V., Hess, R.M., Hess, S., Levin Ph. Y Michel, G.P. (1981). *Biological Order and Brain Organization: Selected Works of W. R. Hess*. Berlin: Springer\_Verlag.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(s420), 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- Alonso, J.M. (2007). El tálamo y la visión. *Mente y Cerebro*, 22, 26-32.
- Álvarez, M. (2008). *Principios de neurociencias para psicólogos*. Buenos Aires: Paidós.
- American Psychiatric Association (2014). *DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Madrid, Editorial Médica Panamericana.
- Amso, D., Davidson, M. C., Johnson, S. P., Glover, G., & Casey, B. J. (2005). The contributions of the hippocampus and the striatum to simple association and frequency-based learning. *NeuroImage*, 27, 291–298.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2002). Is the Human Amygdala Critical for the Subjective Experience of Emotion? Evidence of Intact Dispositional Affect in Patients with Amygdala Lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(5), 709–720. <https://doi.org/10.1162/08989290260138618>
- Andrew Healey, Warren Mansell, Sara Tai. (2017). An experimental test of the role of control in spider fear. *Journal of Anxiety Disorders* 49, 12-20.

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5	
Firmado por:	FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha:	27/06/2017 21:45:22
	WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		27/06/2017 23:20:34
	MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/06/2017 10:23:48
	ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:11

- Armony, J. L., & LeDoux, J. E. (1997). How the Brain Processes Emotional Information. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821(1 Psychobiology), 259–270.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48285.x>
- Barlow, D. H. (2002). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. Nueva York: Guilford.
- Barnes, T. D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D. Z., & Graybiel, A. M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature*, 437(7062), 1158–1161. <https://doi.org/10.1038/nature04053>
- Barsaglini, A., Sartori, G., Benetti, S., Pettersson-Yeo, W., & Mechelli, A. (2014). The effects of psychotherapy on brain function: A systematic and critical review. *Progress in Neurobiology*, 114, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.006>
- Beck, A. T., Emery, G., & Greenberg, R. L. (1996). Cognitive therapy for evaluation anxieties. En C.G. Lindermann, *Handbook of the Treatment of the Anxiety Disorders*. 2nd Ed. Northvale, N.J.:J. Aronson.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269(5227), 1115–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7652558>
- Berke, J. J. (1960). The claustrum, the external capsule and the extreme capsule of *Macaca mulatta*. *Journal of Comparative Neurology*, 115(3), 297–331.  
<https://doi.org/10.1002/cne.901150304>
- Bertoglio, L. J., Joca, SRL y Guimarães, FS. (2006) Further evidence that anxiety and memory are regionally dissociated within the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 175, 183-188.
- Bishop, S. J. (2007). Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 307–316. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.008>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624–52.
- Botvinick, M., Jha, A. P., Bylsma, L. M., Fabian, S. A., Solomon, P. E., & Prkachin, K. M. (2005). Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage*, 25(1), 312–319.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.043>
- Brodal, A. (1982). *Neurological Anatomy*, Oxford University Press, New York.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Burns, L. H., Annett, L., Kelly, A. E., Everitt, B. J., y Robbins, T. W. (1996). Effects of lesions to amygdala, ventral subiculum, medial prefrontal cortex, and nucleus accumbens on the reaction to novelty: Implications for limbic-striatal interactions. *Behavioral Neuroscience*, *110*(1), 60–73. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.110.1.60>
- Busti, D., Geracitano, R., Whittle, N., Dalezios, Y., Manko, M., Kaufmann, W., ... Ferraguti, F. (2011). Different Fear States Engage Distinct Networks within the Intercalated Cell Clusters of the Amygdala. *Journal of Neuroscience*, *31*(13), 5131–5144. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6100-10.2011>
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neurosciences*, *21*(7), 294–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9683321>
- Calder, A. J. (1996). Facial Emotion Recognition after Bilateral Amygdala Damage: Differentially Severe Impairment of Fear. *Cognitive Neuropsychology*, *13*(5), 699–745. <https://doi.org/10.1080/026432996381890>
- Cannon, W. (1927). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. Nueva York/Londres: Appelton and Co.
- Carretié, L. (2016). *Anatomía de la mente*. Madrid: Pirámide.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., Martín-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: Neural correlates. *Human Brain Mapping*, *22*(4), 290–299. <https://doi.org/10.1002/hbm.20037>
- Carrión, J.L. (2015). *Fundamentos de neuropsicología humana*. Madrid: Síntesis.
- Caseras, X., Giampietro, V., Lamas, A., Brammer, M., Vilarroya, O., Carmona, S., Mataix-Cols, D. (2010). The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: a comparison with spider phobics and healthy controls. *Psychological Medicine*, *40*(1), 125. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005972>
- Caseras, X., Mataix-Cols, D., Trasovares, M. V., López-Solà, M., Ortriz, H., Pujol, J., Torrubia, R. (2010). Dynamics of brain responses to phobic-related stimulation in specific phobia subtypes. *European Journal of Neuroscience*, *32*(8), 1414–1422. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07424.x>
- Cavada, C., Compañy, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R. J., & Reinoso-Suárez, F. (2000). The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *10*(3), 220–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731218>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	



- Clark D.A. y Beck A. (2012). *Terapia Cognitiva Para Trastornos De Ansiedad: Ciencia y Práctica*. Bilbao: Desclée De Brouwer
- Clascá, F., Llamas, A., & Reinoso-Suárez, F. (1997). Insular cortex and neighboring fields in the cat: a redefinition based on cortical microarchitecture and connections with the thalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, 384(3), 456–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9254039>
- Clemente, M., Rey, B., Rodriguez-Pujadas, A., Breton-Lopez, J., Barros-LoCERTALES, A., Baños, R. M., Avila, C. (2014). A Functional Magnetic Resonance Imaging Assessment of Small Animals' Phobia Using Virtual Reality as a Stimulus. *JMIR Serious Games*, 2(1), e6. <https://doi.org/10.2196/games.2836>
- Clough, B. A., & Casey, L. M. (2011). Technological adjuncts to increase adherence to therapy: A review. *Clinical Psychology Review*, 31(5), 697–710. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.03.006>
- Cohen, J. (1962). The statistical power of abnormal-social psychological research: a review. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 65, 145–53.
- Connolly, K. M., Lohr, J. M., Olatunji, B. O., Hahn, K. S., & Williams, N. L. (2009). Information processing in contamination fear: A covariation bias examination of fear and disgust. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(1), 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.03.017>
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 655–666. <https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Critchley, H. D., Tang, J., Glaser, D., Butterworth, B., & Dolan, R. J. (2005). Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *NeuroImage*, 27(4), 885–895. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.047>
- Chapman, W.P., Livingston, K.E. y Poppen, J. L. (1950). Effect upon blood pressure of electrical stimulation of tip of temporal lobes in man. *Journal of Neurophysiology*, 13, 65.
- Dalley, J. W., Cardinal, R. N., & Robbins, T. W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(7), 771–784. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.006>
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L. B., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3(10), 1049–1056. <https://doi.org/10.1038/79871>
- Davis, M. (1992). The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. *Annual Review of Neuroscience*, 15(1), 353–375. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.15.030192.002033>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Davis, M., Walker, D. L., & Lee, Y. (1997). Roles of the Amygdala and Bed Nucleus of the Stria Terminalis in Fear and Anxiety Measured with the Acoustic Startle Reflex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821(1 Psychobiology), 305–331. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48289.x>
- Davis, T. E., Kurtz, P. F., Gardner, A. W., & Carman, N. B. (2007). Cognitive-behavioral treatment for specific phobias with a child demonstrating severe problem behavior and developmental delays. *Research in Developmental Disabilities*, 28(6), 546–558. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2006.07.003>
- Del Casale, A., Ferracuti, S., Rapinesi, C., Serata, D., Piccirilli, M., Savoia, V., Girardi, P. (2012). Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 202(3), 181–197. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.10.009>
- Del Casale, A., Serata, D., Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., Angeletti, G., Tatarelli, R., Girardi, P. (2013). Structural neuroimaging in patients with Panic disorder: Findings and limitations of Recent studies. *Psychiatria Danubina*, 25(2), 108–114
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*, 118, 115–128.
- Dilger, S., Straube, T., Mentzel, H. J., Fitzek, C., Reichenbach, J. R., Hecht, H., Miltner, W. H. R. (2003). Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 348(1), 29–32.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
- Duvernoy, H., Cattin, F., y Risold, P.Y. (2013). Structure, Functions, and Connections. En *The Human Hippocampus* (pp. 5–38). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-33603-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-33603-4_3)
- Egner, T. (2008). Multiple conflict-driven control mechanisms in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(10), 374–380. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.001>
- Eichembaum, H. (2003). Neurociencia cognitiva de la memoria. Barcelona. Ariel Neurociencia.
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(28), 7900–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Emery, N. J. y Amaral, D. G. (2000). The role of the amygdala in primate social cognition. En Richard D. R. Lane, L. Nadel, G. L. Ahern, J. Allen & Alfred W. Kaszniak (eds.), *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp. 156—191). Nueva York: Oxford University Press.
- Epstein, S. (1972). The nature of anxiety with emphasis upon its relationship to expectancy. En C. D. Spielberger (Ed.), *Anxiety: Current trends in theory and research* (Vol. 2, pp. 291–337). New York: Academic Press.
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476–1488. Retrieved from <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>
- Etkin, A., Egner, T. y Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>.
- Etkin, A., Klemenhagen, K. C., Dudman, J. T., Rogan, M. T., Hen, R., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2004). Individual Differences in Trait Anxiety Predict the Response of the Basolateral Amygdala to Unconsciously Processed Fearful Faces. *Neuron*, 44(6), 1043–1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.006>
- Fan, J., Hof, P. R., Guise, K. G., Fossella, J. A., & Posner, M. I. (2008). The Functional Integration of the Anterior Cingulate Cortex during Conflict Processing. *Cerebral Cortex*, 18(4), 796–805. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm125>
- Fanselow, M. S. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 110(1–2), 73–81.
- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? *Neuron*, 65(1), 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Ferrari, Maria Cecília Freitas, Busatto, Geraldo F, McGuire, Philip K, & Crippa, José Alexandre S. (2008). Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30(3), 251-264. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462008000300013>.
- Flynn, F. G. (1999). Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology*, 13(1), 55–78. <https://doi.org/10.1080/026870399402325>
- Frensch, P. A., y Rüniger, D. (2003). Implicit learning. *Current Directions in Psychological Science*, 12, 13-18.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Friston, K. J., Holmes, A. P., & Worsley, K. J. (1999). How Many Subjects Constitute a Study? *NeuroImage*, 10(1), 1–5. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0439>
- Friston, K. J., Worsley, K. J., Frackowiak, R. S. J., Mazziotta, J. C., & Evans, A. C. (1994). Assessing the significance of focal activations using their spatial extent Assessing the significance of focal activations using their spatial extent Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping*, 1, 214–220.
- Fujii, N., y Graybiel, A. M. (2005). Time-varying covariance of neural activities recorded in striatum and frontal cortex as monkeys perform sequential-saccade tasks. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 102 (25), 9032-9037. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1157048/pdf/pnas-0503541102.pdf>
- Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., Salway, P., & Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *The Journal of Comparative Neurology*, 492(2), 145–177. <https://doi.org/10.1002/cne.20738>
- Gabrieli, J. D. E. (2004). Memory: Pandora’s hippocampus? *Cerebrum : The Dana Forum on Brain Science*, 6(4), 39–48.
- Gafford, G. M., & Ressler, K. J. (2016). Mouse models of fear-related disorders: Cell-type-specific manipulations in amygdala. *Neuroscience*, 321, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.019>
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.002>
- Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S. (1982) The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 12:129–144.
- Golkar, A., Bellander, M., Olsson, A., & Öhman, A. (2012). Are fear memories erasable?—reconsolidation of learned fear with fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 80. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00080>
- Goossens, L., Schruers, K., Peeters, R., Griez, E., & Sunaert, S. (2007). Visual presentation of phobic stimuli: Amygdala activation via an extrageniculostriate pathway? *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 155(2), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.12.005>
- Granziera, C., Hadjikhani, N., Arzy, S., Seeck, M., Meuli, R., & Krueger, G. (2011). In-vivo magnetic resonance imaging of the structural core of the Papez circuit in humans. *Neuroreport*, 22(5), 227–31. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328344f75f>
- Gray, J. A. (1975). *Elements of a two-process theory of learning*. Nueva York: Academic Press.

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Haines, I. (2013). *Fundamental neuroscience for basic and clinical applications* (4ª ed.). Filadelfia: Elsevier-Saunders.
- Hajcak, G., McDonald, N., & Simons, R. F. (2003). Anxiety and error-related brain activity. *Biological Psychology*, 64(1–2), 77–90. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(03\)00103-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(03)00103-0)
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53(6), 494–501.
- Haro, J.M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med. Clin. (Barc)*. 2006;126(12):445–51.
- Hayasaka, S., Peiffer, A. M., Hugenschmidt, C. E., & Laurienti, P. J. (2007). Power and sample size calculation for neuroimaging studies by non-central random field theory. *NeuroImage*, 37(3), 721–730. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.009>
- Heidbreder, C. A., & Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(6), 555–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14599436>
- Hendelman, W. (2006). *Atlas of functional neuroanatomy*. Nueva York: Taylor & Francis.
- Hermann, A., Schäfer, A., Walter, B., Stark, R., Vaitl, D., & Schienle, A. (2009). Emotion regulation in spider phobia: role of the medial prefrontal cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(3), 257–267. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp013>
- Hernstein, RJ (1969). Method and theory in the study of avoidance. *Psychological Review*, 76: 49-69.
- Hilbert, K., Evens, R., Isabel Maslowski, N., Wittchen, H. U., & Lueken, U. (2015). Neurostructural correlates of two subtypes of specific phobia: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 231(2), 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.12.003>
- Hilbert, K., Evens, R., Maslowski, N. I., Wittchen, H. U., & Lueken, U. (2014). Fear processing in dental phobia during crossmodal symptom provocation: An fMRI study. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/196353>
- Hineline P.N. (1977) Negative reinforcement and avoidance. En: Honig W.K, Staddon J.E.R, editors. *Handbook of operant behavior*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Hirsh JB1, Mar RA, Peterson JB. (2012). Psychological entropy: a framework for understanding uncertainty-related anxiety. *Psychol Rev.* 119(2):304-20. doi: 10.1037/a0026767.
- Hirsh, J. B., Mar, R. A., & Peterson, J. B. (2012). Psychological entropy: A framework for understanding uncertainty-related anxiety. *Psychological Review*, 119(2), 304–320. <https://doi.org/10.1037/a0026767>
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4), 679–709. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.109.4.679>
- Ipser, J. C., Singh, L., & Stein, D. J. (2013). Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(5), 311-22.
- Jessup, R. K., Busemeyer, J. R., & Brown, J. W. (2010). Error effects in anterior cingulate cortex reverse when error likelihood is high. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(9), 3467–72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4130-09.2010>
- Jinks, A. L., & McGregor, I. S. (1997). Modulation of anxiety-related behaviours following lesions of the prelimbic or infralimbic cortex in the rat. *Brain Research*, 772(1–2), 181–90.
- Kandel E, Schwartz J, Jessell T. (2003) Principles in Neural Science. 4th. Nueva York. McGraw Hill.
- Kent, J. M., Sullivan, G. M., & Rauch, S. L. (2002). Neural circuitry and signaling in anxiety. En G. B. Kaplan y R. P. Hammer (Eds.), *Brain circuitry and signaling in psychiatry: Basic 23 science and clinical implications* (pp. 125 – 152). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior Cingulate Conflict Monitoring and Adjustments in Control. *Science*, 303(5660), 1023–1026. <https://doi.org/10.1126/science.1089910>
- Kesner, & P., R. (1992). *Learning and memory in rats with an emphasis on the role of the amygdala*. En J.P. Aggleton (Ed.), *The amygdala: neurobiological aspect of emotion*. Nueva York: Wiley-Liss. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1992-97763-010>
- Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Feinstein, J. S., & Tranel, D. (2009). The pathways of interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 12(12), 1494–1496. <https://doi.org/10.1038/nn.2411>
- Kim, P., Thomas, L. A., Rosen, B. H., Moscicki, A. M., Brotman, M. A., Zarate, Jr., C. A., ... Leibenluft, E. (2012). Differing Amygdala Responses to Facial Expressions in Children and Adults with Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 169(6), 642–649. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11081245>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Kirby, E. D., Friedman, A. R., Covarrubias, D., Ying, C., Sun, W. G., Goosens, K. A., ...  
Kaufer, D. (2012). Basolateral amygdala regulation of adult hippocampal neurogenesis and  
fear-related activation of newborn neurons. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 527–536.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2011.71>
- Klüver, H. y Bucy, P.C. (1937). “Psychic blindness” and other symptoms following bilateral  
temporal lobectomy in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology*, 119, 352-353.
- Klüver, H. y Bucy, P.C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in  
monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 42, 979-1000
- Kotter, R., and Meyer, N. (1992). The limbic system: A review of its empirical foundation.  
*Behav. Brain. Res.* 52:105–127.
- Krasne, F. B., Cushman, J. D., & Fanselow, M. S. (2015). A Bayesian context fear learning  
algorithm/automaton. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 112.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00112>
- Krolak Salmon P., Henaff MA., Isnard J., Tallon Baudry C., Guenot M., Vighetto A., Bertrand y  
Mauguiere F. (2003). An attention modulated response to disgust in human ventral anterior  
insula. *Ann. Neurol.* 53, 446 – 453.
- Kuniecki, M., Urbanik, A., Sobiecka, B., Kozub, J., & Binder, M. (2003). Central control of  
heart rate changes during visual affective processing as revealed by fMRI. *Acta  
Neurobiologiae Experimentalis*, 63, 39–48.
- LaBar, K. S. (2007). Beyond Fear Emotional Memory Mechanisms in the Human Brain. *Current  
Directions in Psychological Science*, 16(4), 173–177. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604284>
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (1998). Human  
Amygdala Activation during Conditioned Fear Acquisition and Extinction: a Mixed-Trial  
fMRI Study. *Neuron*, 20(5), 937–945. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80475-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80475-4)
- Lane, R. D., Chua, P. M.-L., & Dolan, R. J. (1999). Common effects of emotional valence,  
arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures.  
*Neuropsychologia*, 37(9), 989–997. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00017-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00017-2)
- Larson, C. L., Schaefer, H. S., Siegle, G. J., Jackson, C. A. B., Anderle, M. J., & Davidson, R. J.  
(2006). Fear Is Fast in Phobic Individuals: Amygdala Activation in Response to Fear-  
Relevant Stimuli. *Biological Psychiatry*, 60(4), 410–417.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.079>
- Leake, J., Zinn, R., Corbit, L., & Vissel, B. (2017). Dissociation between complete hippocampal  
context memory formation and context fear acquisition. *Learning & Memory*, 24(4), 153–  
157. <https://doi.org/10.1101/lm.044578.116>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Leake, J., Zinn, R., Corbit, L., & Vissel, B. (2017). Dissociation between complete hippocampal context memory formation and context fear acquisition. *Learning & Memory*, 24(4), 153–157. <https://doi.org/10.1101/lm.044578.116>
- LeDoux JE (1996). *The Emotional Brain*. New York: Simon and Schuster.
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*, 44(12), 1229–1238. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00282-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00282-0)
- LeDoux, J. (2003). The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23(4/5), 727–738. <https://doi.org/10.1023/A:1025048802629>
- LeDoux, J. (2016). *Anxious*. Nueva York: Penguin Books.
- LeDoux, J. E. (1987). Emotion. En Plum, F. (ed.), *Handbook of Physiology. 1: The Nervous System, Vol V, Higher Functions of the Brain*, American Physiological Society. Bethesda, pp. 419–460.
- LeDoux, J. E. (1991). Emotion and the limbic system concept. *Concepts Neurosci.* 2:169–199.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion Circuits in the Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
- LeDoux, J. E. (2015). Feelings: What Are They & How Does the Brain Make Them? *Daedalus*, 144(1), 96–111. [https://doi.org/10.1162/DAED\\_a\\_00319](https://doi.org/10.1162/DAED_a_00319)
- Li, X. B., Inoue, T., Nakagawa, S., & Koyama, T. (2004). Effect of mediodorsal thalamic nucleus lesion on contextual fear conditioning in rats. *Brain Research*, 1008(2), 261–272. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.02.038>
- Linares, I. M. P., Trzesniak, C., Chagas, M. H. N., Hallak, J. E. C., Nardi, A. E., & Crippa, J. A. S. (2012). Neuroimaging in specific phobia disorder: a systematic review of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(1), 101–11. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000100017>
- Linares, V. R., Piqueras Rodríguez, J. A., Martínez González, A. E., & Guadalupe, L. A. O. (2009, December). Emoción y cognición: Implicaciones para el tratamiento. *Terapia Psicológica*. Sociedad Chilena de Psicología Clínica. <https://doi.org/10.4067/S0718-48082009000200008>
- Linden, D. E. J. (2006). How psychotherapy changes the brain? The contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry*, 11(6), 528–538. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001816>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



- Linden, M. L., Heynen, A. J., Haslinger, R. H., & Bear, M. F. (2009). Thalamic activity that drives visual cortical plasticity. *Nature Neuroscience*, *12*(4), 390–392. <https://doi.org/10.1038/nn.2284>
- Lipka, J., Hoffmann, M., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2013). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain responses to subliminal and supraliminal threat and their functional significance in specific phobia. *Biological Psychiatry*, *76*(11), 869–877. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.008>
- Lipka, J., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2011). Vigilance for threat interacts with amygdala responses to subliminal threat cues in specific phobia. *Biological Psychiatry*, *70*(5), 472–478. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.005>
- Lueken, U., Kruschwitz, J. D., Muehlhan, M., Siegert, J., Hoyer, J., & Wittchen, H. U. (2011). How specific is specific phobia? Different neural response patterns in two subtypes of specific phobia. *NeuroImage*, *56*(1), 363–372.
- Lundstrom, B. N., Ingvar, M., & Petersson, K. M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *NeuroImage*, *27*(4), 824–834. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.008>
- M. R. D'Amato (1970). *Experimental psychology: methodology, psychophysics, and learning*. Nueva York. McGraw-Hill.
- Maclean, P.D. (1949). Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*, *11*, 338-353.
- Maclean, P.D. (1958). The limbic system with respect to self-preservation and preservation of the species. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, *127*, 1-11.
- Maclean, P.D. (1969). The hypothalamus and emotional behavior. En W. Haymaker (Ed.), *The Hypothalamus*. Springfield, Illinois: Thomas.
- Maclean, P.D. (1970). The triune brain, emotion and scientific bias. En F. Schmidt (Ed.), *The Neurosciences Second Study Program*. Nueva York: Rockefeller University Press.
- Maclean, P.D. (1975). Sensory and perceptive factors in emotional function of the triune brain. En R.G. Grenell y S. Gabay (Eds.), *Biological Foundations of Psychiatry*. Vol. 1 (pp. 177-198). Nueva York: Raven Press.
- Marañón G. (1924). Contribution a l'étude de l'action emotive de l'adrenaline. *Revue Française d'Endocrinologie*, Vol. 2 (5), pp. 301-325.
- Marek, R., Strobel, C., Bredy, T. W., & Sah, P. (2013). The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *The Journal of Physiology*, *591*(10), 2381–91. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.248575>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- McGregor, I., Prentice, M., & Nash, K. (2013). Anxious Uncertainty and Reactive Approach Motivation (RAM) for Religious, Idealistic, and Lifestyle Extremes. *Journal of Social Issues*, 69(3), 537–563. <https://doi.org/10.1111/josi.12028>
- Mesulam, M.-M., & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 212(1), 1–22. <https://doi.org/10.1002/cne.902120102>
- Meyerbroeker, K., Morina, N., Kerkhof, G. A., & Emmelkamp, P. M. G. (2013). Virtual Reality Exposure Therapy Does Not Provide Any Additional Value in Agoraphobic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(3), 170–176. <https://doi.org/10.1159/000342715>
- Millar, D., Griffiths, P., Zermansky, A. J., & Burn, D. J. (2006). Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 21(2), 199–207. <https://doi.org/10.1002/mds.20707>
- Mineka, S., y Öhman, A. (2002). Phobias and preparedness: The selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biological Psychiatry*, 52(10), 927–937. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01669-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01669-4)
- 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), 812–815. <https://doi.org/10.1038/383812a0>
- Mowrer, O. H. (1939). A stimulus-response analysis of anxiety and its role as a reinforcing agent. *Psychological Review*, 46(6), 553-565.
- Mowrer, O. H. (1960a): *Learning theory and behavior*. Nueva York, Wiley.
- Mufson, E. J., & Mesulam, M.-M. (1982). Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *The Journal of Comparative Neurology*, 212(1), 23–37. <https://doi.org/10.1002/cne.902120103>
- Müller, J. L., Sommer, M., Döhl, K., Weber, T., Schmidt-Wilcke, T., & Hajak, G. (2008). Disturbed prefrontal and temporal brain function during emotion and cognition interaction in criminal psychopathy. *Behavioral sciences & the law*, 26(1), 131-150.
- Mumford, J. A. (2012). A power calculation guide for fMRI studies. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(6), 738–742. <https://doi.org/10.1093/scan/nss059>
- Häckl, L. P., & Carobrez, A. P. (2007). Distinct ventral and dorsal hippocampus AP5 anxiolytic effects revealed in the elevated plus-maze task in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88(2), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.007>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Ochsner, K., & Gross, J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>
- Ohman, A., Fredrikson, M., Hugdahl, K., & Rimmö, P. A. (1976). The premise of equipotentiality in human classical conditioning: conditioned electrodermal responses to potentially phobic stimuli. *Journal of Experimental Psychology. General*, 105(4), 313–37. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1003120>
- Orban, G. A., Janssen, P., & Vogels, R. (2006). Extracting 3D structure from disparity. *Trends in Neurosciences*, 29(8), 466–473. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.06.012>
- Oyoshi, T., Nishijo, H., Asakura, T., Takamura, Y., & Ono, T. (1996). Emotional and behavioral correlates of mediodorsal thalamic neurons during associative learning in rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(18), 5812–29.
- Packard, M. G. (2009). Anxiety, Cognition and Habit: A Multiple Memory Systems Perspective. *Brain Research*, 1293, 121-128.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 563–593. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937>
- Papanicolau, N., (2004). La psicología dominante y el sentido común versus la autoinspección y William James. *Revista Española de Neuropsicología*, 52(6), 11-23.
- Papanicolau, N., (2004). Walter Cannon y el surgimiento del cerebrocentrismo Dos sesgos fundamentales. *Revista Española de Neuropsicología*, 52(6), 25–52.
- Papez, J. W. (1995). A proposed mechanism of emotion. 1937. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7(1), 103–112. <https://doi.org/7711480>
- Paquette, V., Lévesque, J., Mensour, B., Leroux, J.-M., Beaudoin, G., Bourgouin, P., & Beaugregard, M. (2003). “Change the mind and you change the brain”: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *NeuroImage*, 18(2), 401–9.
- Parsons, T. D., & Rizzo, A. A. (2008). Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: A meta-analysis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39(3), 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.07.007>
- Pávlov, I. (1993). *Reflejos condicionados e inhibiciones*. Barcelona: Planeta-DeAgostini.
- Pentkowski, N. S., Blanchard, D. C., Lever, C., Litvin, Y., & Blanchard, R. J. (2006). Effects of lesions to the dorsal and ventral hippocampus on defensive behaviors in rats. *European Journal of Neuroscience*, 23(8), 2185–2196. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04754.x>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxlz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Penzo, M. A., Robert, V., Tucciarone, J., Bundel, D. De, Aelst, L. Van, Darvas, M., Li, B. (2015). The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit. *Nature*, 519(7544) 455-459. doi 10.1038/nature13978.
- Peñate, W., Fumero, A., Viña, C., Herrero, M., Marrero, R. J., & Rivero, F. (2017). A meta-analytic review of neuroimaging studies of specific phobia to small animals. *Eur. J. Psychiat*, 31(1), 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2016.12.003>.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a “low road” to “many roads” of evaluating biological significance. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11), 773–783. <https://doi.org/10.1038/nrn2920>
- Peterson, B. S., Vohr, B., Staib, L. H., Cannistraci, C. J., Dolberg, A., Schneider, K. C., Ment, L. R. (2000). Regional Brain Volume Abnormalities and Long-term Cognitive Outcome in Preterm Infants. *JAMA*, 284(15), 1939. <https://doi.org/10.1001/jama.284.15.1939>
- Petrovich, G. D., Canteras, N. S., & Swanson, L. W. (2001). Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Research Reviews*, 38(1–2), 247–289. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00080-7)
- 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), 437–441. <https://doi.org/10.1038/86110> [pii]
- Phillips ML, Young AW., Senior C., Brammer M., Andrew C., Calder AJ. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389, 495 – 498.
- Pichot, P. (1987). *L’Anxietié*. Paris: Masson.
- Portellano, J.A. y García, J. (2014). *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria*. Madrid: Sintesis.
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Tang, Y. (2007). The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 391–5.
- Potts, N. L. S., Book, S., & Davidson, J. R. T. (1996). The neurobiology of social phobia. *International Clinical Psychopharmacology*, 11 Suppl 3, 43-8. Retrieved from [http://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/1996/06003/The\\_neurobiology\\_of\\_social\\_phobia\\_8.aspx](http://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/1996/06003/The_neurobiology_of_social_phobia_8.aspx)
- Powers, M. B., & Emmelkamp, P. M. G. (2008). Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(3), 561–569. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.04.006>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Pribram K.H., Lennox M.A., Dunsmore R.H.. (1950). Some connections of the orbito-frontotemporal limbic and hippocampal areas of *Macaca mulatta*. *J Neurophysiol*, 13:127-135.
- Price, J. L. (2007). Definition of the Orbital Cortex in Relation to Specific Connections with Limbic and Visceral Structures and Other Cortical Regions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 54–71. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.008>
- Purves, D., Augustine, G, Fitzpatrick, G.J., Hall, W.C., Lamantia, A-S, McNamara, J.O. y Williams, S.M. (2007). *Neurociencia*. Madrid: Médica Panamericana S.A.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *The Journal of Neuroscience*, 20(16), 6225–6231. <https://doi.org/20/16/6225> [pii]
- Rachman, S. (1977). The conditioning theory of fear adquisition: a critical examination. *Behav. Rcs. & Therapy*, 15. pp. 375-387.
- Ranganath, C. (2006). Working memory for visual objects: Complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, 139(1), 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.092>
- Ranganath, C., & Blumenfeld, R. S. (2005). Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(8), 374–380. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.06.009>
- Ranson, S. W. (1939). Ssomnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 41(1), 1. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1939.02270130011001>
- Redolar, D. (2013). *Neurociencia cognitiva*. Madrid: Médica Panamericana S.A.
- Reiman, E. M., Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., Davidson, R. J., Friston, K. J., ... Chen, K. (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *American Journal of Psychiatry*, 154(7), 918–925. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.7.918>
- Richter-Levin, G., & Akirav, I. (2000). Amygdala-Hippocampus Dynamic Interaction in Relation to Memory. *Molecular Neurobiology*, 22(1–3), 011–020. <https://doi.org/10.1385/MN:22:1-3:011>
- Roberts, N. A., Beer, J. S., Werner, K. H., Scabini, D., Levens, S. M., Knight, R. T., & Levenson, R. W. (2004). The impact of orbital prefrontal cortex damage on emotional activation to unanticipated and anticipated acoustic startle stimuli. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 4(3), 307–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15535166>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Rodriguez, P. F., Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Ventral-striatal/nucleus-accumbens sensitivity to prediction errors during classification learning. *Human Brain Mapping, 27*(4), 306–313. <https://doi.org/10.1002/hbm.20186>
- Roesch, M. R., Taylor, A. R., & Schoenbaum, G. (2006). Encoding of Time-Discounted Rewards in Orbitofrontal Cortex Is Independent of Value Representation. *Neuron, 51*, 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.027>
- Rolls, E. T. (1997). Consciousness in neural networks? *Neural Networks, 10*(7), 1227–1240. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(97\)00049-X](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(97)00049-X)
- Rolls, E. T., Everitt, B. J., & Roberts, A. (1996). The Orbitofrontal Cortex [and Discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 351*(1346), 1433–1444. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0128>
- Romanski, L. M., Giguere, M., Bates, J. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1997). Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology, 379*(3), 313–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9067827>
- Rose, J. E., & Woolsey, C. N. (1948). Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. *The Journal of Comparative Neurology, 89*(3), 279–347.
- Rosenberg, D. R., Keshavan, M. S., O’Hearn, K. M., Dick, E. L., Bagwell, W. W., Seymour, A. B., Birmaher, B. (1997). Frontostriatal Measurement in Treatment-Naive Children With Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry, 54*(9), 824. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830210068007>
- Rudebeck, P. H., Saunders, R. C., Prescott, A. T., Chau, L. S., & Murray, E. A. (2013). Prefrontal mechanisms of behavioral flexibility, emotion regulation and value updating. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nn.3440>
- Ruggiero, D. A., Mraovitch, S., Granata, A. R., Anwar, M., & Reis, D. J. (1987). A role of insular cortex in cardiovascular function. *The Journal of Comparative Neurology, 257*(2), 189–207. <https://doi.org/10.1002/cne.902570206>
- Ruigrok, A. N. V., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M.-C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 39*(100), 34–50. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.004>
- Saddoris, M. P., Gallagher, M., & Schoenbaum, G. (2005). Rapid associative encoding in basolateral amygdala depends on connections with orbitofrontal cortex. *Neuron, 46*(2), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.018>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Sakata, H., Tsutsui, K.-I., & Taira, M. (2005). Toward an understanding of the neural processing for 3D shape perception. *Neuropsychologia*, 43(2), 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.003>
- Sanders, S. K., & Shekhar, A. (1995). Regulation of anxiety by GABAA receptors in the rat amygdala. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 52(4), 701–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8587908>
- Sandín, B., y Chorot, P. (2009). Concepto y categorización de los trastornos de ansiedad. En A. Belloch, B. Sandín y F. Ramos (Eds.), *Manual de psicopatología*, Vol. 2 (ed. rev., 43-63). Madrid: McGraw-Hill.
- Schachter, S., y Singer, J. E. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69, 379–99.
- Schienle, A., Schäfer, A., Hermann, A., Rohrmann, S., & Vaitl, D. (2007). Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia: An fMRI study on exposure therapy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(8), 486–493. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0754-y>
- Schienle, A., Schäfer, A., Stark, R., & Vaitl, D. (2009). Long-term effects of cognitive behavior therapy on brain activation in spider phobia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 172(2), 99–102. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.005>
- Schienle, A., Schäfer, A., Walter, B., Stark, R., & Vaitl, D. (2005). Brain activation of spider phobics towards disorder-relevant, generally disgust- and fear-inducing pictures. *Neuroscience Letters*, 388(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.025>
- Schweckendiek, J., Klucken, T., Merz, C. J., Tabbert, K., Walter, B., Ambach, W., Stark, R. (2011). Weaving the (neuronal) web: Fear learning in spider phobia. *NeuroImage*, 54(1), 681–688. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.049>
- Seligman, M.E.P. (1971) Phobias and preparedness, *Behavior Therapy*, 2, 307–320.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(3), 154–67. <https://doi.org/10.1038/nrn2994>
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(3), 154–167. <https://doi.org/10.1038/nrn2994>
- Shah, A. A., & Treit, D. (2003). Excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex attenuate fear responses in the elevated-plus maze, social interaction and shock probe burying tests. *Brain Research*, 969(1–2), 183–94.

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Shang, J., Fu, Y., Ren, Z., Zhang, T., Du, M., Gong, Q., ... Zhang, W. (2014). The common traits of the ACC and PFC in anxiety disorders in the DSM-5: Meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *PLoS ONE*, *9*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093432>
- Shin, L. M., y Liberzon, I. (2010). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. *35* (1), 169-91. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain Mechanisms of Fear Extinction: Historical Perspectives on the Contribution of Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.012>
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain Mechanisms of Fear Extinction: Historical Perspectives on the Contribution of Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.012>
- Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. R. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *NeuroImage*, *29*(1), 125–135.
- Straube, T., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. R. (2006). Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia. *Biological Psychiatry*, *59*(2), 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.013>
- Straube, T., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. R. (2007). Waiting for spiders: Brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *NeuroImage*, *37*(4), 1427–1436. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.023>
- Straube, T., Mentzel, H. J., Glauer, M., & Miltner, W. H. R. (2004). Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neuroscience Letters*, *372*(3), 204–208.
- Szeszko, P. R., Christian, C., MacMaster, F., Lencz, T., Mirza, Y., Taormina, S. P., Rosenberg, D. R. (2008). Gray Matter Structural Alterations in Psychotropic Drug-Naive Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder: An Optimized Voxel-Based Morphometry Study. *American Journal of Psychiatry*, *165*(10), 1299–1307. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08010033>.
- Turner, B. H., Mishkin, M., & Knapp, M. (1980). Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *191*(4), 515–543. <https://doi.org/10.1002/cne.901910402>
- Umeda, S., Harrison, N. A., Gray, M. A., Mathias, C. J., & Critchley, H. D. (2015). Structural brain abnormalities in postural tachycardia syndrome: A VBM-DARTEL study. *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00034>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:11



- Veltman, D. J., Tuinebreijer, W. E., Winkelman, D., Lammertsma, A. A., Witter, M. P., Dolan, R. J., & Emmelkamp, P. M. G. (2004). Neurophysiological correlates of habituation during exposure in spider phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *132*, 149-158.
- Vertes, R. P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*, *142*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>
- Vuilleumier, P., & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, *45*(1), 174–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.003>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wall, P. M., Blanchard, R. J., Yang, M., & Blanchard, D. C. (2004). Differential effects of infralimbic vs. ventromedial orbital PFC lidocaine infusions in CD-1 mice on defensive responding in the mouse defense test battery and rat exposure test. *Brain Research*, *1020*(1–2), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.008>
- Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334>
- Ward, R., Danziger, S., & Bamford, S. (2005). Response to Visual Threat Following Damage to the Pulvinar. *Current Biology*, *15*(6), 571–573. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.056>
- Watson, J. B. and Rayner, R. (1920) ‘Conditioned emotional reaction’, *Journal of Experimental Psychology* *3*, 1–14.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A. I., Hosten, N., & Hamm, A. O. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, *45*(2), 205–215. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00620.x>
- Wirth, F. P. (1973). Insular-diencephalic connections in the Macaque. *The Journal of Comparative Neurology*, *150*(4), 361–392. <https://doi.org/10.1002/cne.901500402>
- Wolff, S. B. E., Gründemann, J., Tovote, P., Krabbe, S., Jacobson, G. A., Müller, C., ... Lüthi, A. (2014). Amygdala interneuron subtypes control fear learning through disinhibition. *Nature*, *509*(7501), 453–458. <https://doi.org/10.1038/nature13258>
- Wolitzky-Taylor, K. B., Horowitz, J. D., Powers, M. B., & Telch, M. J. (2008). Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, *28*(6), 1021–1037. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.02.007>

Identificador del documento: 967397		Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22	
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34	
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11	

- Wright, C. I., & Groenewegen, H. J. (1996). Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, 73(2), 359–73.
- Yadin, E., Thomas, E., Strickland, C. E., & Grishkat, H. L. (1991). Anxiolytic effects of benzodiazepines in amygdala-lesioned rats. *Psychopharmacology*, 103(4), 473–479. <https://doi.org/10.1007/BF02244247>
- Yoo, H. K., Kim, M. J., Kim, S. J., Sung, Y. H., Sim, M. E., Lee, Y. S., ... Lyoo, I. K. (2005). Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *European Journal of Neuroscience*, 22(8), 2089–2094. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04394.x>
- Zheng, J., Anderson, K. L., Leal, S. L., Shestyuk, A., Gulsen, G., Mnatsakanyan, L., Lin, J. J. (2017). Amygdala-hippocampal dynamics during salient information processing. *Nature Communications*, 8, 14413. <https://doi.org/10.1038/ncomms14413>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## VII Anexos

### Anexo I: Efecto de la variable edad sobre los instrumentos y el estudio de neuroimagen funcional.

#### Efecto de la variable edad en el estudio

En los análisis se comprueba que la media de edad del grupo de participantes con fobia específica es mayor (Media= 35,55; d.t.= 10,72) que la del grupo de participantes sin fobia específica (Media= 21,75; d.t.= 4,69) y estadísticamente lo son de forma significativa ( $t_{71} = 7,15$ ,  $p < 0,001$ ,  $d\text{-cohen}=1,697$ ) (figura 1 del anexo 1).

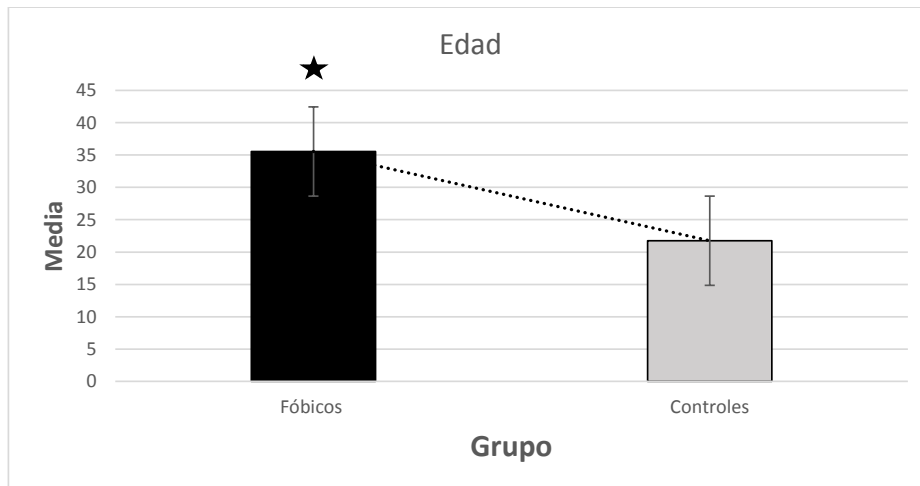


Figura 1 del anexo 1: Diferencia de edad entre participantes con fobia específica a pequeños animales y participantes sin esta fobia.

Por lo que a fin de controlar un posible efecto producido por la edad, se introduce en los análisis estadísticos como covariable.

- **Efecto de la edad en los cuestionarios.**

Se observa un efecto producido por la edad de los participantes en el resultado de los cuestionarios HARS y la escala Evitativo del IPDE, sin encontrarse efecto en los demás cuestionarios utilizados (tabla 1 del anexo 1).

CUESTIONARIO	F <sub>1</sub>	p	d-Cohen
<b>Ansiedad HARS</b>	10,244	0,002	0,76
<b>Inventario S-R</b>	0,240	0,626	---
<b>Ansiedad BAI</b>	0,001	0,995	---
<b>Ansiedad HAD</b>	0,031	0,861	---
<b>Depresión HAD</b>	0,177	0,675	---
<b>Autoeficacia EAG</b>	0,004	0,949	---
<b>Evitativo IPDE</b>	4,096	0,047	0,48
<b>Obsesivo IPDE</b>	0,260	0,611	---
<b>Dependiente IPDE</b>	0,461	0,499	---

Tabla 1 del anexo 1: El efecto producido por la variable edad en los análisis de los instrumentos utilizados.

En cuanto a la escala HARS de ansiedad la explicación probable del efecto de la edad podría encontrarse en que al cumplimentarla se les pedía a los participantes que se auto referenciaran a la situación supuesta de encontrarse en presencia del estímulo fóbico para elegir el valor a contestar en cada ítem, por lo que los valores del grupo control más joven eran muy bajos. Sin embargo, para la escala evitativa del IPDE, no encontramos una explicación debida al procedimiento que pudiera ser el origen del efecto de la edad sobre los participantes.

- **Efecto de la edad en el estudio de neuroimagen.**

En el estudio de neuroimagen se introduce la edad de los participantes como covariable, lo que supone que entra en el modelo estadístico como un regresor sustrayendo el posible efecto de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

covariable del análisis final. Se obtienen dos activaciones como efecto de la edad. Así, en los contrastes entre participantes con fobia versus participantes en imágenes reales se encuentra en el hipocampo derecho ( $F_{1,37} = 16,50, p < 0,001$ ), y en los contrastes entre participantes con fobia versus participantes con realidad virtual en el giro fusiforme derecho ( $F_{1,29} = 21,38, p < 0,0001$ ). Esto significa que si hubiera activación en alguna de estas dos estructuras en los análisis estadísticos, el resultado obtenido sería producto de aplicar el regresor, con lo que la activación se mostrará más débil que si no se hubiera introducido la edad como covariable. En términos generales, cuando se introduce un regresor en spm12, la señal de neuroimagen se debilita, pues podría asumirse que actúa como un filtro de la señal, incluso cuando no se obtuviera ningún efecto debido a la covariable.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## Anexo II: Instrumentos utilizados en el presente estudio

- 1.- **Inventario S-R** (S-R Inventory of Anxiousness; Endler et al., 1962) adaptado a arañas, cucarachas y lagartos.
- 2.- **Cuestionario Internacional de los Trastornos de las Personalidad** (IPDE; International Personality Disorder Examination; Loranger, Sartorius, Dreoli, Berger, et al., 1994).
3. - **Inventario de Ansiedad de Beck** (BAI; Beck Anxiety Inventory, Beck, Epstein, Brown y Steer, 1988).
- 4.- **Escala de ansiedad de Hamilton** (HAS; Hamilton Anxiety Scale; Hamilton, 1959).
- 5.- **Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria** (HAD; Hospital anxiety and Depression Scale; Zigmond y Snaith, 1983).
- 6.- **Inventario de Lateralidad Manual de Edimburgo** (Olfield, 1971).
- 7.- **Escala de Autoeficacia General** (EAG; Baessler y Schwarzer (1996)).
- 8.- **Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta** (CIDI; Composite International Diagnostic Interview; Organización Mundial de la Salud, 1997).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

### INVENTARIO S-R

A continuación se recogen una serie de sensaciones que podemos experimentar cuando nos encontramos ante un objeto o situación temida que nos provoca ansiedad. Por favor indique sus reacciones y actitudes, rodeando con un círculo la alternativa de respuesta que mejor represente sus sensaciones en relación con la situación temida:

Cuando estoy en presencia de (cucarachas/arañas/lagartijas/otros pequeños animales):

1. El corazón me late más deprisa	En absoluto 0 1 2 3 4 Muy deprisa
2. Siento una sensación de incomodidad	En absoluto 0 1 2 3 4 Muy intensa
3. Las emociones me impiden actuar	En absoluto 0 1 2 3 4 Muchísimo
4. Me siento alegre y emocionado	Muchísimo 0 1 2 3 4 En absoluto
5. Deseo evitar la situación	En absoluto 0 1 2 3 4 Muchísimo
6. Sudo	En absoluto 0 1 2 3 4 Sudo mucho
7. Necesito orinar	En absoluto 0 1 2 3 4 Con frecuencia
8. Disfruto del riesgo	Muchísimo 0 1 2 3 4 En absoluto
9. Se me seca la boca	En absoluto 0 1 2 3 4 Muy seca
10. Me quedo paralizado	En absoluto 0 1 2 3 4 Totalmente
11. Siento intensas molestias en el estómago	En absoluto 0 1 2 3 4 Muy intensas
12. Me gusta buscar experiencias como ésta	Muchísimo 0 1 2 3 4 En absoluto
13. Estoy suelto de vientre	En absoluto 0 1 2 3 4 Muchísimo
14. Siento náuseas	En absoluto 0 1 2 3 4 Muchísimas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/06/2017 21:45:22

WENCESLAO PEÑATE CASTRO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

27/06/2017 23:20:34

MOISES BETANCORT MONTESINOS  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/06/2017 10:23:48

ERNESTO PEREDA DE PABLO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:11

### IPDE-ANS/INH

A continuación se presentan una serie de afirmaciones sobre cómo piensa o cómo es Vd., generalmente. Por favor, lea cada una cuidadosamente y marque con una X en la casilla de la respuesta que corresponde mejor con sus coincidencias y desacuerdos. Cuando la respuesta sea VERDADERO, marque con una X debajo de la casilla V, cuando la respuesta sea FALSO, marque con una X debajo de la casilla F. Si no está seguro de una respuesta, señalar la respuesta (VERDADERO o FALSO) que se aproxime más a su manera de pensar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



Afirmaciones	escala	V	F
1. No soy minucioso con los detalles pequeños	OC		
2. Dejo que los demás tomen decisiones importantes por mí	DE		
3. Me siento molesto o fuera de lugar en situaciones sociales	EV		
4. Me resulta muy difícil tirar las cosas	OC		
5. Paso demasiado tiempo tratando de hacer las cosas perfectamente	OC		
6. Para evitar críticas prefiero trabajar solo	EV		
7. La gente cree que soy demasiado estricto con las reglas y normas	OC		
8. Generalmente me siento incómodo o desvalido si estoy solo	DE		
9. No me gusta relacionarme con gente hasta que no estoy seguro de que les gusto	EV		
10. Me preocupa mucho no gustar a la gente	EV		
11. Trabajo tanto que no tengo tiempo para nada más	OC		
12. Me da miedo que me dejen solo y tener que cuidar de mí mismo	DE		
13. La gente piensa que soy tacaño con mi dinero	OC		
14. Con frecuencia busco consejos o recomendaciones sobre decisiones de la vida cotidiana	DE		
15. Para caer bien a la gente me ofrezco a realizar tareas desagradables	DE		
16. Tengo miedo a ponerme en ridículo ante gente conocida	EV		
17. Todo el mundo necesita uno o dos amigos para ser feliz	ED		
18. Normalmente trato de que la gente haga las cosas a mi manera	OC		
19. Cuando finaliza una relación, tengo que empezar otra rápidamente	DE		
20. Evito las actividades que no me resulten familiares para no sentirme molesto tratando de hacerlas	EV		
21. Suelo ser capaz de iniciar mis propios proyectos	DE		
22. Me resulta difícil no estar de acuerdo con las personas de las que dependo	DE		
23. Llego al extremo para evitar que la gente me deje	DE		
24. Cuando conozco a alguien no hablo mucho	EV		

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## Inventario BAI

(Beck, Epstein, Brown y Steer, 1988)

Por favor, lea atentamente cada ítem de la lista. Indique en qué medida le ha afectado a usted cada síntoma durante la semana pasada, incluyendo hoy, colocando una **X** en el espacio correspondiente de la fila que hay al lado de cada uno.

	NINGUNO	LIGERO	MODERADO	GRAVE
	0	1	2	3
1. Insensibilidad física o cosquilleo				
2. Acaloramiento				
3. Debilidad en las piernas				
4. Incapacidad para relajarme				
5. Temor a que suceda lo peor				
6. Mareos o vértigo				
7. Aceleración del ritmo cardíaco				
8. Sensación de inestabilidad				
9. Sensación de estar aterrorizado				
10. Nerviosismo				
11. Sensación de ahogo				
12. Temblor de manos				
13. Temblor generalizado a estremecimiento				
14. Miedo a perder el control				
15. Dificultad para respirar				
16. Miedo a morir				
17. Estar asustado o sobresaltado.				
18. Indigestión o malestar en el abdomen				
19. Sensación de irme a desmayar				
20. Rubor facial				
21. Sudor (No debido al calor)				

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## Escala de Hamilton para la ansiedad

(Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)

### Instrucciones

De acuerdo a su conocimiento, valore el estado del paciente en los siguientes síntomas, según su intensidad, donde (0) significa ausencia de intensidad y (4) máxima intensidad

Descripción operativa de los ítems	ESCALA				
	0	1	2	3	4
1. Humor ansioso (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. Tensión (sensación de tensión, fatigabilidad de relajarse, llanto fácil, temblor. Sensación de no poder quedarse en un lugar)	0	1	2	3	4
3. Miedos (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)	0	1	2	3	4
4. Insomnio (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, temores nocturnos)	0	1	2	3	4
5. Funciones intelectuales (dificultad de concentración, mala memoria)	0	1	2	3	4
6. Humor deprimido (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones de humor a lo largo del día)	0	1	2	3	4
7. Síntomas somáticos generales (musculares) (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas clónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)	0	1	2	3	4
8. Síntomas somáticos (sensoriales) (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad de hormigueo)	0	1	2	3	4
9. Síntomas cardiovasculares (taquicardias, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)	0	1	2	3	4
10. Síntomas respiratorios (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo suspiros, falta de aire)	0	1	2	3	4
11. síntomas gastrointestinales (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío cólicos abdominales, borboringos, diarrea, estreñimiento)	0	1	2	3	4
12. Síntomas genitourinarios (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencias de la micción desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)	0	1	2	3	4
13. síntomas del sistema nervioso autónomo (sequedad en la boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)	0	1	2	3	4
14. Comportamiento durante la entrevista <ul style="list-style-type: none"> <li>• General: participante se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta las manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial.</li> <li>• Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia del reposo, frecuente respiratoria superior a 20 resp./min., reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmia, mioclonía palpebrales.</li> </ul>	0	1	2	3	4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/06/2017 21:45:22

WENCESLAO PEÑATE CASTRO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

27/06/2017 23:20:34

MOISES BETANCORT MONTESINOS  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/06/2017 10:23:48

ERNESTO PEREDA DE PABLO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:11

## CUESTIONARIO H.A.D.

Este cuestionario tiene el objetivo de ayudarnos a conocer cómo se siente usted: Lea cada frase y marque la respuesta que mejor describa sus sentimientos en los últimos días, poniendo una cruz en el cuadrado delante de la frase que mejor refleje su situación. No piense mucho sus respuestas, seguramente su primera reacción ante cada frase será más exacta que una respuesta largamente meditada.

### 1. Me siento tenso/a y nervioso/a

<input type="checkbox"/>	La mayor parte del tiempo
<input type="checkbox"/>	Bastantes veces
<input type="checkbox"/>	A veces
<input type="checkbox"/>	Nunca

### 2. Sigo disfrutando de las cosas que siempre me han gustado

<input type="checkbox"/>	Como siempre
<input type="checkbox"/>	No tanto como antes
<input type="checkbox"/>	Solo un poco
<input type="checkbox"/>	Nada

### 3. Tengo una sensación de miedo como si algo horrible me fuera a suceder

<input type="checkbox"/>	Sí, y además es muy fuerte
<input type="checkbox"/>	Sí, pero no es muy fuerte
<input type="checkbox"/>	Un poco, pero no me preocupa
<input type="checkbox"/>	No

### 4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas

<input type="checkbox"/>	Igual que siempre lo hice
<input type="checkbox"/>	Un poco menos ahora
<input type="checkbox"/>	Bastante menos ahora
<input type="checkbox"/>	Ahora ya no

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

5. Tengo mi cabeza llena de preocupaciones

<input type="checkbox"/>	Casi todo el tiempo
<input type="checkbox"/>	Bastantes veces
<input type="checkbox"/>	A veces, aunque no muy a menudo
<input type="checkbox"/>	Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre

<input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	No muy a menudo
<input type="checkbox"/>	A veces
<input type="checkbox"/>	Casi siempre

7. Puedo estar sentado/a tranquilamente y sentirme relajado/a

<input type="checkbox"/>	Siempre
<input type="checkbox"/>	Normalmente
<input type="checkbox"/>	No muy a menudo
<input type="checkbox"/>	Nunca

8. Siento como si cada día hiciera las cosas más despacio

<input type="checkbox"/>	Casi siempre
<input type="checkbox"/>	Muy a menudo
<input type="checkbox"/>	A veces
<input type="checkbox"/>	Nunca

9. Tengo una sensación extraña, como de "aleteo" en el estómago

<input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	Ocasionalmente
<input type="checkbox"/>	Con bastante frecuencia
<input type="checkbox"/>	Muy frecuentemente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/06/2017 21:45:22

WENCESLAO PEÑATE CASTRO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

27/06/2017 23:20:34

MOISES BETANCORT MONTESINOS  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/06/2017 10:23:48

ERNESTO PEREDA DE PABLO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:11

10. He perdido interés por mi aspecto personal

	Totalmente
	No me preocupo tanto como debiera
	Podría tener un poco más de interés
	Me preocupa igual que siempre

11. Me siento inquieto/a, como si no pudiera parar a moverme

	Mucho
	Bastante
	No mucho
	Nada

12. Veo con optimismo el futuro

	Igual que siempre
	Menos de lo que acostumbraba
	Mucho menos de lo que acostumbraba
	Nunca

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

	Muy frecuentemente
	Bastante a menudo
	No muy a menudo
	Nunca

14. Puedo divertirme leyendo un buen libro o con un programa de radio y televisión

	Frecuentemente
	A veces
	Muy pocas veces
	Rara vez

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/06/2017 21:45:22

WENCESLAO PEÑATE CASTRO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

27/06/2017 23:20:34

MOISES BETANCORT MONTESINOS  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/06/2017 10:23:48

ERNESTO PEREDA DE PABLO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:11

## EAG

A continuación se recogen una serie de maneras de pensar y actuar que las personas podemos tener a la hora de enfrentarnos a situaciones estresantes. Por favor, seleccione la alternativa de respuesta más acorde a cómo actúa vd. ante esas situaciones, de acuerdo con su comportamiento usual.

	<i>nunca</i>	<i>pocas veces</i>	<i>a veces</i>	<i>siempre</i>
1 Puedo encontrar la forma de obtener lo que quiero aunque alguien se me oponga.				
2 Puedo resolver problemas difíciles si me esfuerzo lo suficiente.				
3 Me es fácil persistir en lo que me he propuesto hasta llegar a alcanzar mis metas.				
4 Tengo confianza en que podría manejar eficazmente acontecimientos inesperados.				
5 Gracias a mis cualidades y recursos puedo superar situaciones imprevistas.				
6 Cuando me encuentro en dificultades puedo permanecer tranquilo/a porque cuento con las habilidades necesarias para manejar situaciones difíciles.				
7 Venga lo que venga, por lo general soy capaz de manejarlo.				
8 Puedo resolver la mayoría de los problemas si me esfuerzo lo necesario.				
9 Si me encuentro en una situación difícil, generalmente se me ocurre qué debo hacer.				
10 Al tener que hacer frente a un problema, generalmente se me ocurren varias alternativas de cómo resolverlo.				

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

## Inventario de preferencia manual EDINGURGH

### Instrucciones

Indique sus preferencias en el uso de las manos en las siguientes actividades poniendo + en la columna apropiada. Cuando la preferencia sea tan fuerte que usted nunca intentaría usar la otra mano, salvo que se viera absolutamente forzado a hacerlo, ponga ++. Si en algún caso a usted le es realmente indiferente, ponga + en ambas columnas.

Algunas de las actividades requieren el uso de ambas manos. En estos casos el parte de la tarea o el objeto a lo cual nos referimos se indica entre paréntesis.

Por favor, intente responder todas las cuestiones, y sólo deje en blanco las casillas si no tiene ninguna experiencia en absoluta sobre el objeto o la tarea que se le pregunta.

	Izquierda	Derecha
1 Escritura		
2 Dibujo		
3 Tirar una pelota		
4 Tijeras		
5 Cepillo de dientes		
6 Cuchillo (sin usar tenedor)		
7 Cuchara		
8 Escoba (mano que se coloca en parte superior)		
9 Encender un fósforo (mano que sujeta el fósforo)		
10 Abrir una caja (levantar la tapa)		
I ¿Con qué pie prefiere dar patadas?		
II ¿Qué ojo usa cuando utiliza un sólo ojo?		

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/06/2017 21:45:22

WENCESLAO PEÑATE CASTRO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

27/06/2017 23:20:34

MOISES BETANCORT MONTESINOS  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/06/2017 10:23:48

ERNESTO PEREDA DE PABLO  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:11



## ENTREVISTA INICIAL

Fecha:

Nº de historia clínica:

Nombre:

Apellidos:

Dirección postal:

Código Postal:

DNI:

Nº de la S. S.:

Otros:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Género:  Mujer.  Hombre.

Teléfonos:

Derivado por:

- Nombre y apellidos:

217

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Profesión:
- Centro de trabajo:
  
- Tratamiento psicofarmacológico inicial:
  
- Tiempo de tratamiento (años):

- Tipo de Terapias Psicológicas recibidas:

Cognitivo-conductual	
Humanista	
Sistémica	
Psicoanalítica	
T. Apoyo	
Otra, ¿cual?	
NINGUNA	

- Tiempo de tratamiento (años):

- Nivel de estudios:

218

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Primarios
- Bachiller elemental.
- Bachiller Superior.
- Titulado Medio.
- Titulado Superior.

- Profesión:

- Situación Laboral:  I. transitoria  I. definitiva  activo-a  estudiante

ama de casa

- Estado civil:

- Nº de hijos:

- Antecedentes Biográficos Psicopatológicos:

○ Personales:

○ Familiares:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



	<p>¿Alguna vez ha sentido un <b>miedo extraordinariamente fuerte o ha evitado</b> cualquiera de las situaciones de la lista?</p> <p>1. ¿Comer o beber donde alguien podría mirarlo(a)?</p> <p>2. ¿Hablar con otras personas porque podría no tener nada que decir o decir tonterías?</p> <p>3. ¿Escribir mientras alguien mira?</p> <p>4. ¿Participar o hablar en una reunión o en una clase?</p> <p>5. ¿Ir a una fiesta u otra actividad social?</p> <p>6. ¿Dar un discurso o hablar en público?</p> <p>7. ¿Alguna vez ha tenido un miedo extraordinariamente a cualquier situación en la cual usted podría ser el centro de atención?</p>	<p>SI NO</p> <p>SI NO</p> <p>SI NO</p> <p>SI NO</p> <p>SI NO</p> <p>SI NO</p> <p>SI NO</p>
<b>AGORAF</b>	Ahora quisiera preguntarle sobre otras situaciones en las que usted pudiera haber sentido miedo.	
D43	<p>A. ¿Alguna vez ha tenido <b>mucho miedo a</b> / de:</p> <p>1. estar solo(a) fuera de su casa?</p> <p>2. viajar en una guagua (autobús), barco o coche (automóvil)?</p>	<p>SI NO</p>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

	3. estar en una multitud o en una fila de personas?	SI	NO
	4. estar en un lugar público, como en una tienda?	SI	NO
	5. viajar solo?	SI	NO
	6. viajar lejos de casa?	SI	NO
	7. pasar por un puente?	SI	NO
	8. ¿Alguna otra?.....	SI	NO
		SI	NO
		SI	NO
		SI	NO
D44	¿Con frecuencia, <b>ha evitado</b> situaciones por causa de miedo? ¿Cuáles?		
	1. Estar solo(a) fuera de su casa	SI	NO
	2. Viajar en una guagua (autobús), barco o coche (automóvil)	SI	NO
	3. Estar en una multitud o en una fila de personas	SI	NO
	4. Estar en un lugar público, como en una tienda	SI	NO
	5. viajar solo	SI	NO
	6. viajar lejos de casa	SI	NO
	7. pasar por un puente	SI	NO
	8. ¿Alguna otra?.....	SI	NO
		SI	NO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

		SI NO
D45	A. ¿Ha habido algún momento de su vida en que haya tenido tanto miedo de esas situaciones como para <b>no poder permanecer en ellas solo(a)</b> ?	SI NO
	B. ¿Podría permanecer en situaciones como las marcadas en el apartado D43 <b>acompañado(a)</b> de alguien que usted conocía?	SI NO
D46	¿Consultó a un <b>médico</b> (su miedo o necesidad de evitar) esas situaciones?	SI NO
	¿OTRO PROFESIONAL?:.....	SI NO
D47	Cuándo se encontraba en situaciones como las señaladas en D43 o pensaba que tendría que encontrarse en ellas, ¿por lo general, se sentía <b>muy molesto(a)- incómodo(a)</b> ?	SI NO
D48	A. Cuando <b>estuvo en una situación como las señaladas en D 43 o pensaba que tendría que hacerlo,</b>	
	16. 1. ¿Sentía que su corazón latía fuerte o rápidamente?	SI NO
	2. ¿Sudaba?	SI NO
	3. ¿Temblaba o se estremecía?	SI NO
	4. ¿Tenía la boca seca?	SI NO
	5. ¿Le faltaba el aire?	SI NO
	6. ¿Sentía que se ahogaba?	SI NO
	7. ¿Tenía dolor o malestar en el pecho?	SI NO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

	8. ¿Tenía náuseas o malestar en el estómago?	SI	NO
	9. ¿Se sentía mareado(a) o que se iba a desmayar?	SI	NO
	10. ¿Se sentía que usted o las cosas a su alrededor no eran reales?	SI	NO
	11. ¿Tenía miedo de perder el control, actuar de una manera alocada (loca) o perder el conocimiento?	SI	NO
	12. ¿Tenía miedo de que se pudiera morir?	SI	NO
	13. ¿Tenía sofocos (sofocones)/oleadas de calor o escalofríos?	SI	NO
	14. ¿Sentía hormigueo o adormecimiento?	SI	NO
	15. ¿Le faltaba el aliento?	SI	NO
	16. ¿Sentía que se atragantaba?	SI	NO
	17. ¿Tuvo diarreas?	SI	NO
		SI	NO
D49	¿Tuvo (miedo de / evitó) situaciones como las señaladas en D 43 porque no podría <b>escapar</b> si de pronto tuviera alguno de estos problemas?	SI	NO
D50	¿Tuvo (miedo de / evitó ) situaciones como las señaladas en D 43 porque sintió que <b>no podría conseguir ayuda si de pronto tuviera alguno de estos problemas?</b>	SI	NO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



D51	A. ¿Alguna vez (su <b>miedo</b> a / evitar) cualquiera de estas situaciones como las señaladas en D 43, fue <b>excesivo, es decir, mucho más fuerte que en otras personas</b> ?	SI	NO
	B. ¿Alguna vez (su miedo a / evitar) cualquiera de estas situaciones como las señaladas en D 43, era <b>irrazonable</b> , es decir, era <b>mucho más fuerte que lo que debería ser</b> ?		
	C. ¿Alguna vez se ha sentido <b>molesto(a)</b> consigo mismo(a) por (tener miedo / evitar) situaciones como las señaladas en D 43?	SI	NO
		SI	NO
D52	INI/REC: ¿Cuándo fue la ( <b>primera / última</b> ) vez que usted (sintió miedo de / evitó) situaciones como las señaladas en D 43.	Fecha de inicio: EDAD inicio: Fecha del último: EDAD del último:	
D53	Entre la primera vez y la última vez, cuando tenía que enfrentarse a situaciones como las señaladas en D 43 o pensaba que tenía que estarlo, por lo general, ¿( <b>sentía mucho miedo / las evitaba</b> )?	SI	NO
<b>PÁNICO</b> D54	Ahora quisiera preguntarle sobre <b>ataques</b> de miedo que pueden suceder en <b>cualquier lugar</b> . ¿Alguna vez ha tenido un ataque en el cual <b>de pronto se sintió asustado(a), ansioso(a) o muy intranquilo(a)</b> ?	SI	NO
D55	A. ¿Tuvo alguno de estos ataques en situaciones en que <b>peligraba su vida</b> ?	SI	NO
	B. ¿tuvo alguno de estos ataques en situaciones en que <b>no peligraba su vida</b> ?	SI	NO
D56	Cuando conteste las siguientes preguntas, piense solamente en los ataques que ocurrieron en situaciones en que no peligraba su vida. ¿Tuvo <b>más de una vez un ataque como ese que fuera totalmente inesperado</b> ?		

225

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

		SI	NO
D57	Piense en un <b>ataque severo</b> que haya sufrido. Durante ese ataque, ¿cuáles de estos <b>problemas</b> tuvo?		
	17. 1. ¿Sentía que su corazón latía fuerte o rápidamente?	SI	NO
	2. ¿Sudaba?	SI	NO
	3. ¿Temblaba o se estremecía?	SI	NO
	4. ¿Tenía la boca seca?	SI	NO
	5. ¿Le faltaba el aire?	SI	NO
	6. ¿Sentía que se ahogaba?	SI	NO
	7. ¿Tenía dolor o malestar en el pecho?	SI	NO
	8. ¿Tenía náuseas o malestar en el estómago?	SI	NO
	9. ¿Se sentía mareado(a) o que se iba a desmayar?	SI	NO
	10. ¿Se sentía que usted o las cosas a su alrededor no eran reales?	SI	NO
	11. ¿Tenía miedo de perder el control, actuar de una manera alocada (loca) o perder el conocimiento?	SI	NO
	12. ¿Tenía miedo de que se pudiera morir?	SI	NO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

	13. ¿Tenía sofocos (sofocones)/oleadas de calor o escalofríos?	SI	NO
	14. ¿Sentía hormigueo o adormecimiento?	SI	NO
	15. ¿Le faltaba el aliento?	SI	NO
	16. ¿Sentía que se atragantaba?	SI	NO
	17. ¿Tuvo diarreas?	SI	NO
D58	Durante sus ataques en que sintió mucho miedo o ansiedad, ¿comenzaron estos problemas <b>de repente y luego empeoraron en los primeros minutos</b> ,  A. ¿Consultó a un médico sobre un <u>ataque</u> como ese?  ¿OTRO PROFESIONAL?:.....	SI	NO
D59	Después de haber tenido uno de esos ataques, <b>alguna vez, durante un mes o más</b> :  A. ¿Se <b>preocupaba con frecuencia</b> de que pudiera tener otro ataque de miedo o ansiedad?  B. ¿Se preocupaba de que los ataques pudieran <b>causarle</b> algo terrible como morir, perder el control o volverse loco?  C. ¿ <b>Cambió sus actividades</b> diarias por miedo a los ataques?  D. ¿Tuvo necesidad de huir de la situación?	SI	NO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

		SI	NO
D60	A. ¿Alguna vez ha tenido <b>cuatro de estos ataques graves durante un periodo de cuatro semanas?</b>	SI	NO
	B. ¿Alguna vez ha tenido un periodo de <b>un mes en que sufrió al menos cuatro ataques graves cada semana?</b>	SI	NO
D61	INI/REC: ¿Cuándo fue la ( <b>primera / última</b> ) vez que tuvo usted uno de estos ataques repentinos en que sintió miedo o ansiedad?	Fecha de inicio:	
		EDAD inicio:	
		Fecha del último:	
		EDAD del último:	

**SECCIÓN COMPLEMENTARIA 1 (A CUMPLIMENTAR POR LA TERAPEUTA):**

1.	Los síntomas, psicológicos o vegetativos, <b>son manifestaciones primarias de ansiedad</b> y no secundarias a otros síntomas, como por ejemplo ideas delirantes u obsesivas.	SI	NO
2.	En el período entre las crisis la persona está relativamente libre de ansiedad aunque es frecuente la <b>ansiedad anticipatoria leve</b> .	SI	NO
3.	Las crisis de angustia se deben a los efectos fisiológicos directos de una <b>sustancia</b> (por ej., drogas, fármacos).	SI	NO
4.	Sólo se responde si presenta enfermedad médica:		
	A. Las crisis de angustia se deben a los efectos fisiológicos directos de una <b>enfermedad médica</b> (por ej., <b>hipertiroidismo</b> ).	SI	NO
	B. Sí presenta una enfermedad, pero los temores agorafóbicos son claramente excesivos en comparación con el habitualmente asociado a una enfermedad médica.	SI	NO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

5.	Las crisis de angustia pueden explicarse mejor por la presencia de <b>otro trastorno mental</b> , como fobia social (por ej., aparecen al exponerse a situaciones sociales temidas); fobia específica (por ej., el exponerse a situaciones fóbicas específicas); trastorno obsesivo-compulsivo (por ej., el exponerse a la suciedad cuando la obsesión versa sobre el tema de la contaminación); trastorno por estrés postraumático (por ej., en respuesta a estímulos asociados a situaciones altamente estresantes); o trastorno por ansiedad de separación (por ej., al estar lejos de casa o de los seres queridos).	SI NO
----	--	-------

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

**SECCIÓN COMPLEMENTARIA 2 (A CUMPLIMENTAR POR LA TERAPEUTA):**

**HISTORIA PERSONAL DEL CUESTIONARIO BIOGRÁFICO (modificado)**

(Pastor y Sevilla, 1998)

**ORGANISMO: HISTORIA DE APRENDIZAJE**

¿Desde cuándo le ocurre?

¿Recuerda algunas circunstancias que coincidan con el inicio del problema?

¿Alguien de su familia o amigos ha tenido problemas parecidos?

**ESTILO PERSONAL:**

**Estudios:**

**Laboral:**

**Familia:**

**Padre:**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Madre:

Hermanos:

Pareja:

Hijos:

Relación sexual:

Social:

**HABILIDADES PROPIAS:**

¿Sabe usted relajarse?

¿Cómo?

**VARIABLES BIOLÓGICAS:**

Nombre los medicamentos que está tomando (incluyendo psicofármacos, anticonceptivos, vitaminas o cualquier otro):

¿Toma alguna droga (incluido el alcohol y tabaco)?

- Tabaco:
- Alcohol:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

- Opioides:
- Cannabinoides:
- Sedantes o hipnóticos:
- Cocaína:
- Estimulantes:
- Alucinógenos:
- Disolventes volátiles:

¿Y en el pasado? ¿cuál o cuales?

Frecuencia y cantidad (actual o pasadas):

¿Tiene alguna enfermedad?

¿Ha sufrido algún accidente o intervención quirúrgica?

Hora de sueños regulares:

Horario:

¿Hace siesta?

*Tiempo:*

¿Cree usted que lleva una dieta equilibrada?

¿Hace ejercicio físico con regularidad?

**HABILIDADES DE AFRONTAMIENTO:**

¿Qué intenta hacer usted para sentirse mejor cuando se le presenta el problema?

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 967397	Código de verificación: rTxIz6P5
Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11



¿Hasta qué punto le funciona?

**SISTEMAS DE REFUERZOS:**

¿ Cuáles son sus hobbies?

¿Ha dejado de hacer alguna actividad que antes le gustaba?

**PERSONAS SIGNIFICATIVAS:**

¿Cuáles son las personas más significativas de su vida actualmente?

¿Quién de ellas podría ayudarte en la terapia?

**EXPECTATIVAS HACIA LA TERAPIA:**

100% me curo                       75% bastante probable

50 % tal vez                       0 % de ninguna manera.

¿Hasta qué punto está usted dispuesto a trabajar por la terapia?

¿Cree que tendrá éxito?

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

si       no       no sé

### OTROS PROBLEMAS

Describe otras áreas-problema de su vida que no hayan aparecido. Indique hasta qué punto le afecta:

### VIDA COTIDIANA

Describe, paso a paso y con horario, cómo es un día normal de entre semana:

Ídem de un día del fin de semana:

### INTENTOS AUTOLÍTICOS

¿Ha realizado algún IA?

¿Cuántos?

Motivo:

1. Relacionado con el T. fóbico.
2. Otros:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 967397

Código de verificación: rTxIz6P5

Firmado por: FRANCISCO LUIS RIVERO PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 27/06/2017 21:45:22
WENCESLAO PEÑATE CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	27/06/2017 23:20:34
MOISES BETANCORT MONTESINOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/06/2017 10:23:48
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:11