

Actividad cerebral en fobias específicas: diferenciación entre muestra clínica y subclínica

Autora: Noelia Pérez Gil

Tutor: Wenceslao Peñate Castro

Colaborador externo: Francisco Luis Rivero Pérez (Universidad Europea
de Canarias)

Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Psicología General Sanitaria por la Universidad de
La Laguna

Curso académico 2023-2024

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN	4
MÉTODO	11
Participantes	11
Instrumentos	11
Diseño	13
Procedimiento	14
Adquisición y análisis de las imágenes de resonancia magnética.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

RESUMEN

Introducción: A través de la neuroimagen es posible observar y estudiar el funcionamiento de las diferentes áreas cerebrales que se activan cuando una persona con fobia específica percibe o presencia un estímulo temido, poniendo en marcha mecanismos cerebrales para la gestión de la situación. Por ello, el objetivo de esta investigación se centra en observar si, de acuerdo con la activación cerebral obtenida a través de neuroimagen, son comparables los datos entre la muestra clínica y subclínica y si, concretamente, son representativos los datos obtenidos a partir de una muestra subclínica en investigación.

Método: Se obtuvieron diferentes muestras, clínica (N=12), subclínica (N=11) y control (N=15) con un total de 38 participantes. A través de diferentes instrumentos de evaluación y neuroimagen, se observó el patrón de activación cerebral de las personas participantes mostrándoles imágenes con diferentes estímulos fóbicos.

Resultados: La activación de la muestra clínica es mayor que la de la muestra subclínica, diferenciándose ambas muestras de los participantes del grupo control. La muestra subclínica presenta una mayor activación en regiones cerebrales relacionadas con la regulación emocional comparado con el grupo control.

Conclusiones: Se pudo observar que las muestras clínica y subclínica presentan un patrón de activación cerebral esperable. Sin embargo, es complejo determinar que el uso de una muestra subclínica sea representativo, por lo que se hace necesario que se continúe investigando en esta línea.

Palabras clave: fobia específica, neuroimagen, activación cerebral, muestra subclínica.

ABSTRACT

Introduction: Through neuroimaging it is possible to observe and study the functioning of the different brain areas that are activated when a person with specific phobia perceives or witnesses a feared stimulus, setting in motion brain mechanisms to manage the situation. Therefore, the aim of this research focuses on observing whether, according to the brain activation obtained through neuroimaging, the data between the clinical and subclinical sample are comparable and whether, specifically, the data obtained from a subclinical research sample are representative.

Method: Different samples were obtained, clinical (N=12), subclinical (N=11) and control (N=15) with a total of 38 participants. Through different assessment and neuroimaging instruments, the brain activation pattern of the participants was observed by showing them images with different phobic stimuli.

Results: The activation of the clinical sample is higher than that of the subclinical sample, differentiating both samples from the control group participants. The subclinical sample shows greater activation in brain regions related to emotional regulation compared to the control group.

Conclusions: It could be observed that the clinical and subclinical samples present an expected pattern of brain activation. However, it is complex to determine that the use of a subclinical sample is representative, so it is necessary to continue research in this line.

Key Words: specific phobia, neuroimaging, brain activation, subclinical sample.

INTRODUCCIÓN

El miedo es una experiencia común en los seres humanos. Es considerada una emoción básica que cumple una función adaptativa: garantizar la supervivencia de la especie ante peligros reales (Sosa y Capafons, 2005). Cuando el miedo aparece ante situaciones que no representan un peligro real, deja de ser adaptativo y puede llegar a causar problemas en las diferentes áreas de ajuste del individuo, así como en la relación con su entorno (Barlow y Farchione, 2015).

En este sentido, las fobias se engloban dentro de los trastornos de ansiedad estando caracterizadas por un marcado y persistente temor o miedo a un objeto determinado o a una situación, generando un malestar significativo en la vida de las personas (American Psychiatric Association, 2013).

Existen tres grupos de fobias: agorafobia, fobia social y fobias específicas. Las fobias son uno de los trastornos mentales más frecuentes, siendo las fobias específicas (PE) las que alcanzan las tasas de prevalencia más elevadas (del 7,7% al 12,1%) (Peñate et al., 2017). De acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), las fobias específicas pueden ser hacia animales, entornos naturales, sangre-inyección-herida, situacionales u otras. Se caracterizan porque el objeto o situación fóbica casi siempre provoca miedo o ansiedad inmediata, se evita o resiste activamente con miedo o ansiedad intensa. El miedo o la ansiedad son desproporcionados al peligro real que plantea el objeto o situación específica y al contexto sociocultural, es persistente y dura 6 meses o más, y la alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental (American Psychiatric Association, 2013).

De esta forma, la mera confrontación con este miedo concreto, irracional y persistente produce una reacción subjetiva de ansiedad severa y aguda (Fyer, 1998) que

no se justifica desde la perspectiva de supervivencia de las personas, y que se acompaña de una sobreactivación del sistema de defensa del organismo, dando lugar a una fuerte activación vegetativa simpática y de un aumento de la actividad de varias regiones cerebrales.

Las fobias a animales representan aproximadamente el 3% de todos los trastornos fóbicos (Marks, 1987). El conocimiento del origen de las fobias supondría un importante paso adelante en la comprensión de los mecanismos de la ansiedad, teniendo en cuenta el lugar central que los problemas fóbicos ocupan en las teorías más conocidas sobre los trastornos de ansiedad (Sandín, 1995).

Afortunadamente, la investigación reciente ha evolucionado en la descripción de los diferentes mecanismos neuronales que intervienen y explican las fobias específicas. Esto se debe gracias a los avances en técnicas de neuroimagen y electrofisiológicas, además de los estudios centrados en el procesamiento cognitivo de estímulos fóbicos y las respuestas motoras (conductuales) y vegetativas.

Desde la perspectiva de la neuroanatomía funcional clásica, se ha considerado a la amígdala como la principal estructura implicada tanto en el procesamiento como en la respuesta rápida a estímulos fóbicos (Sánchez-Navarro y Román, 2004). Sin embargo, otras estructuras cerebrales parecen encontrarse también implicadas, como la corteza prefrontal ventromedial (Carretié, Albert, López-Martín y Tapia, 2009), la porción anterior de la circunvolución del cíngulo (Goossens et al., 2007a; Goossens et al., 2007b) y la ínsula anterior (Etkin y Wager, 2007).

En otros estudios centrados en las fobias a animales (por ejemplo, arañas o serpientes), como Ahs et al. (2009) y Sabatinelli et al. (2005), se aprecia una mayor

actividad amigdalina cuando los participantes fóbicos observan imágenes relacionadas con su miedo fóbico que cuando se les presentan imágenes con otros contenidos desagradables, apreciándose un aumento de actividad en todo un conjunto de estructuras cerebrales, incluyendo la ínsula anterior, que se ha relacionado con la representación del estado corporal interno, la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior (Carlsson et al., 2004; Dilger et al., 2003).

Del Casale et al. (2012) y Linares et al. (2012) han realizado estudios de neuroimagen funcional con el objetivo de aportar pruebas de esas bases neurológicas. En concreto, se han hallado un grupo de áreas y circuitos cerebrales similares relacionados con las respuestas cerebrales a los estímulos fóbicos (Del Casale et al., 2012; Linares et al., 2012). Las zonas más frecuentes son las asociadas a las estructuras límbicas y paralímbicas. La amígdala (especialmente la amígdala izquierda) es la estructura cerebral más estrechamente asociada con la fobia específica en varios estudios (Rivero et al., 2017).

En otros estudios, la resonancia magnética funcional (RMNf) también ha mostrado diferencias entre los distintos tipos de fobias y, además, diferencias en la actividad cerebral entre individuos fóbicos y no fóbicos en el procesamiento de los estímulos temidos (Ipser, Singh, Stein, 2013; Klahn et al., 2017; Peñate et al., 2017; Schweckendiek et al., 2011). Estos estudios coinciden en la importancia de estructuras cerebrales como la ínsula, la amígdala, el globo pálido, la corteza frontal, el tálamo y el hipocampo, entre otras (Peñate et al., 2017).

Otras investigaciones han encontrado una función alterada de la circunvolución cingulada anterior y el precúneo, que son áreas normalmente asociadas con el procesamiento de regulación emocional prelímbico y las conductas intencionales

(Fumero et al., 2022). Sin embargo, en algunos estudios experimentales de neuroimagen en los que se comparaba un grupo con fobia a animales pequeños (concretamente a las cucarachas) con un grupo no fóbico, no se observaron activaciones en el precúneo en ninguno de los dos grupos (Rivero, et al., 2017).

En otro estudio similar, se analizaron los efectos de la terapia cognitivo-conductual (TCC) en exposición en fobias específicas a través de realidad virtual a un grupo fóbico y un grupo control. El precúneo fue la única estructura que mostró una mayor actividad postratamiento en comparación con la línea de base en ambos grupos (Álvarez-Pérez et al., 2021). Esta estructura se ha relacionado con diferentes funciones cerebrales (Bas-Hoogendam et al., 2017; Zhu et al., 2017). En este sentido, el precúneo puede actuar como un regulador emocional que reorganiza el procesamiento de los estímulos fóbicos al observar el aumento de la actividad en esta estructura (Álvarez-Pérez, et al., 2021).

Tal y como se mencionó anteriormente, las fobias a animales es el subtipo de fobia específica en el que más han proliferado los estudios con muestras clínicas sobre vías de adquisición, probablemente porque también se trata del miedo fóbico que más atención ha recibido a nivel terapéutico y descriptivo (Thorpe y Salkovskis, 1997).

Las diferencias observadas sobre las bases neurales en gran variedad de estudios se han asociado a diferentes variables (tipo de fobia, estímulos evocadores, edad, género, diferentes procedimientos, etc.) (Rivero, et al., 2017). En concreto, dentro de estas características metodológicas, una de esas variables también se ha dirigido al tipo de muestra reclutada, pues, además de los estudios que utilizan muestra clínica, otras investigaciones utilizan muestras subclínicas (usualmente seleccionadas por entrevistas o

la puntuación obtenida a través de cuestionarios y escalas), con el objetivo de facilitar el reclutamiento, pero sin la certeza de si son comparables a las muestras clínicas.

Por ello, diferentes estudios sostienen que las muestras subclínicas obtenidas mediante entrevistas o cuestionarios son perfectamente válidas (Kranzler et al., 1995), aunque pueda variar en función del tipo de patología (Kranzler et al., 1996; Spitzer, 1983).

En estudios como el de Goldberg et al. (2017) se observa como el uso de ciertas escalas pueden proporcionar una detección de casos sustancialmente mejorada y una alternativa realista a los complejos algoritmos diagnósticos. Osma (2009) también sugiere que una muestra mayor y la necesidad de evaluar mejor a los participantes puede proporcionar información más sólida para las hipótesis planteadas en investigación.

Sin embargo, lo cierto es que, en diversos estudios e investigaciones se ha cuestionado la validez comparativa de las muestras y los diagnósticos clínicos para detectar diferentes trastornos mentales (Dawes et al., 1993; Löwe et al., 2004; Spitzer, 1983). Otras investigaciones también cuestionan el uso de las entrevistas o pruebas psicológicas para identificarlos clínicamente (Docherty, 1997; Nielsen y Williams, 1980; Ormel et al., 1991; Perez-Stable et al., 1990; Williams et al., 1999) y muestran las limitaciones de su uso en trastornos tan comunes como la depresión y la ansiedad (Eack et al., 2006).

Investigaciones recientes como la de Distéfano et al. (2019) y García (2017) continúan encontrando como limitación el uso de muestras no clínicas en el estudio de las fobias y sugieren mejoras como ampliar la muestra y, avanzar y comparar los resultados con población clínica para permitir así la mayor representatividad.

En estudios como el de Beck et al. (1988) ya debatían la validez de ciertas escalas como el STAI, pues concluían que dicha escala puede ser una medida válida en contextos no clínicos y experimentales en los que la discriminación de la ansiedad de otros constructos no es vital, pero su idoneidad para el uso en la investigación clínica y el tratamiento es cuestionable.

A simple vista puede parecer que las fobias son un tipo de trastorno psicológico fácilmente identificable, sin embargo, existen algunas dificultades a la hora de delimitar las características de una fobia y de fijar sus límites (Bonet, 2001; Rivero et al., 2017). Dado que una fobia es una forma especial de miedo, una de las dificultades diagnósticas más evidentes con las que nos encontramos tiene que ver con el establecimiento de los límites entre el miedo adaptativo y el miedo fóbico (Sosa & Capafons, 1995).

Un modo objetivo de comparar muestras clínicas y subclínicas puede ser con comparaciones mediante neuroimagen, en la medida en que esa comparación derivaría de si se activan los mismos procesos mentales y con intensidades homologables.

Por lo tanto, la pregunta de investigación del presente estudio se centra en observar si, de acuerdo con la activación cerebral que se produce en personas con fobia específica a animales pequeños a través de neuroimagen, si son comparables las muestras subclínicas a las muestras clínicas, y en ese sentido, si son representativos los datos obtenidos a partir de una muestra subclínica.

En este sentido, el objetivo general de este estudio es comparar la actividad cerebral entre una muestra clínica y otra subclínica en personas con fobia específica a animales pequeños, analizando las diferencias entre ambas muestras, con el fin de determinar la representatividad de los datos obtenidos a partir de la muestra subclínica.

Como objetivos específicos se plantea, por un lado, analizar la activación de estructuras cerebrales de interés en relación a las fobias y, por otro lado, comparar esa activación e identificar las diferencias entre las muestras.

MÉTODO

Participantes

La muestra del presente estudio está compuesta por un total de 38 participantes, de los cuales 12 pertenecen al grupo clínico, 11 al grupo subclínico y 15 al grupo control. La media de edad del grupo clínico ha sido 37,92 años, del grupo subclínico 21,45 años y del grupo control 21,73 años. El grupo clínico ha sido significativamente mayor en edad que el grupo subclínico y control ($F_{2,37}=14,01$; $p=0,000$). A pesar de esta diferencia no se observa efecto de la misma sobre el patrón de actividad cerebral. El grupo clínico lo han compuesto un 41% mujeres y un 7,1% de hombres; el grupo subclínico lo componen un 37,5% mujeres y un 21,4% de hombres; y el grupo control lo componen un 20,8% mujeres y un 71,4% de hombres del 100% de los totales de mujeres y hombres respectivamente que han participado en esta investigación.

Es importante mencionar que los datos utilizados en la presente investigación provienen de una base de datos existente y empleada en estudios anteriores.

Instrumentos

Para la realización de este estudio se han utilizado dos pruebas psicológicas, en concreto, la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAS; Hamilton Anxiety Rating Scale; Hamilton, 1959) y el Inventario situación-respuesta (S-R Inventory of Anxiousness; Endler et al., 1962). A continuación, se explicará con detalle las características de cada una de las pruebas que se han utilizado:

- a) **Escala de Ansiedad de Hamilton (HAS; Hamilton, 1959).** Esta escala semiestructurada y heteroaplicada es una de las más utilizadas en la evaluación de los

trastornos de ansiedad. A través de la misma, se realiza una valoración del grado de ansiedad en pacientes ya diagnosticados. Se administró como una autoevaluación en la que los participantes debían puntuar el grado de malestar que les genera la presencia de estímulos fóbicos. Se trata de una escala bien establecida, con propiedades psicométricas adecuadas, concretamente en lo que se refiere a fiabilidad interjueces, debido a que los coeficientes de correlación intraclase van de 0,74 a 0,96. Es una escala tipo Likert con 14 ítems que se puntúan en una escala de 0 a 4, siendo 0 “ausencia de síntoma” y 4 “síntoma muy grave”. La puntuación total se puede interpretar como un índice del nivel de ansiedad, siendo menores de 7 puntos una ansiedad leve, de 8 a 15 puntos moderada y mayores de 16 puntos grave.

b) Inventario situación-respuesta (S-R) (Endler et al., 1962). Este inventario está adaptado a fobias a arañas, cucarachas y lagartos. Concretamente evalúa la Ansiedad-Rasgo en diferentes situaciones. Se trata de una escala tipo Likert con 14 ítems relacionados con las sensaciones que una persona puede experimentar al encontrarse con el objeto, animal o situación temida. Antes de comenzar la prueba, se indicó a los participantes el estímulo fóbico que debía valorar de 0 a 4 puntos (cucarachas, arañas, lagartos u otros animales pequeños). Este inventario tiene una alta consistencia interna ($\alpha=0,95$) y una adecuada validez convergente.

Para registrar los datos de activación cerebral de cada participante en este estudio, se utilizó un equipo de resonancia magnética General Electric (GE) Signa Excite HD de 3T (SEGAI ULL) y unas gafas de visión estereoscópica 3D VISUATIM (800x600, 60Hz).

Diseño

Este estudio presenta un diseño experimental con tres grupos (clínico, subclínico y control) que fueron sometidos a una sesión de RMNf en la que se le mostraron vídeos de animales pequeños como cucarachas, arañas, lagartijas o ratas, dependiendo del tipo de fobia detectada. Al grupo control se le presentaban vídeos aleatorios de esos animales. La variable independiente (VI) del estudio fue el tipo de muestra, con tres niveles (clínico, subclínico y control) y la variable dependiente (VD) ha sido el efecto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) que se explicará brevemente en el procedimiento del estudio.

La presentación de los vídeos se realizó en diferentes bloques a partir del equipo de resonancia magnética. En total fueron 16 bloques con una duración de 20 segundos cada uno (10 pulsos del gradiente Echo de la RMNf) en los que se mostraban imágenes reales de arañas, cucarachas y lagartos en movimiento que fueron filmadas con una cámara 3D y con un formato de 800x600 píxeles. También se mostraron imágenes construidas en 3D a través de realidad virtual dentro del paradigma de no interacción sujeto-animal. Para los estímulos neutros, se presentaron otros 16 bloques con la misma duración y en ellos aparecían imágenes de esferas de madera construidas en 3D y con el mismo formato (800x600 píxeles), al igual que las imágenes en realidad virtual. Es importante resaltar que los animales que aparecen en las imágenes fueron grabados específicamente para la investigación y que las figuras en 3D también fueron construidas para tal fin.

Con la ayuda de una hoja de cálculo de Excel, se seleccionó la función de aleatorización del orden de presentación de las imágenes. Los vídeos se presentaban a través de un ordenador del servicio con una tarjeta gráfica NVIDIA 3D GeForce 8600 GT y conectado con un equipo MRI Visuastim Digital que cuenta con un selector de formato

de imágenes 3D, que los participantes observaban mediante unas gafas 3D específicas para RMNf.

Procedimiento

El procedimiento que se ha llevado a cabo en este estudio se ha centrado en la obtención de dos tipos de respuestas a través de un resonador magnético y según los objetivos marcados para el mismo.

Por un lado, se han obtenido datos a través de resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) de las funciones cerebrales de personas con fobia que han presenciado un estímulo fóbico.

Por otro, se obtuvieron datos morfométricos basados en vóxeles a partir de imágenes estructurales seleccionadas durante los registros. Estas imágenes fueron registradas al principio de la prueba (T1) y al final de la misma (T2). Es importante destacar que las imágenes T1 se emplearon únicamente para el estudio y las imágenes T2 se registraron por si se observaba un cambio significativo en alguna de las estructuras cerebrales, de modo que el participante pudiera ser derivado a los especialistas necesarios de manera preventiva.

A partir de un pulso de radiofrecuencia (RF), se manifiesta la magnetización longitudinal cerebral en el plano axial de cada tiempo de repetición (TR). En este sentido, de manera repetida y a través de un proceso continuo, la magnetización longitudinal pasa a relajación T1 hasta el siguiente TR. No obstante, la relajación T2 genera una decadencia de la magnetización transversal a lo largo de un intervalo de tiempo eco (TE).

Los gradientes y pulsos constituyen el proceso mediante el cual se consigue el número de tiempos eco necesarios para conformar un espacio k en el que se encuentran las frecuencias espaciales de la imagen que se pretende estudiar.

En concreto, en esta investigación, las imágenes estructurales tenían 256 filas por lo que fue necesario alcanzar el mismo número de tiempos eco a través de la RMNf. En este sentido, los cambios que se producen en el tejido cerebral conforman la variable dependiente. Como se ha mencionado, éstos se obtienen a partir de un estudio morfométrico de los vóxeles en el que se observa si existen variaciones o no en el volumen de ciertas regiones cerebrales. Es importante destacar que por medio de las imágenes estructurales se han conseguido las imágenes funcionales.

Para lograr esto, se recurre al fenómeno conocido como efecto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), el cual se caracteriza por el análisis que realiza la RMNf utilizando una técnica de contraste que evalúa el nivel de oxígeno en sangre. Este efecto BOLD se establece como la variable dependiente (VD), tal y como se mencionó antes, en diseños experimentales que emplean la RMNf como una medida indirecta de la actividad neuronal. No obstante, es esencial comprender primero la teoría existente en relación con el consumo de energía por parte del cerebro sobre la cual se fundamenta el mencionado efecto BOLD.

Adquisición y análisis de las imágenes de resonancia magnética

A partir del equipo de RMNf utilizado, se pudo obtener el volumen estructural convertido NIFTI para registro que agrupa 172 imágenes DICOM al principio de la prueba a través del protocolo FSPGR 3D y con la técnica ASSET para el resonador

magnético GE (TR: 8852 mseg.; TE: 1756 mseg.; FA: 10°; la dimensión de la imagen ha sido de 256x256x172 y la dimensión del voxel es 1x1x1 mm; FOV: 25,6; TI: 650 mseg).

Se adquirieron 10.784 imágenes DICOM en total, a partir de los 337 volúmenes funcionales que se generaron en formato NIFTI. Las imágenes se registraron con Gradient Echo (TR = 2000 ms; TE = 30 ms; FA = 75°; FOV = 25,6; Dim. Image = 64x64x32; Dim. Voxel = 4x4x4 mm).

El método estadístico empleado para el análisis de los datos ha sido Statistical Parametric Mapping versión 12 (SPM12). Se trata de un análisis de efectos aleatorios (Random effect analysis), utilizando dos niveles de análisis; un primer nivel para un análisis intra-sujeto, y un segundo nivel que se corresponde con un análisis inter-sujeto. El programa SPM12 recomienda el método mencionado para estudios similares al actual.

RESULTADOS

En relación a los resultados de la evaluación de la fobia a partir del inventario situación-respuesta (S-R), se obtuvo una media de puntuaciones de 43,91 en el grupo subclínico con una desviación estándar de 6,818; en el grupo clínico se obtuvo una media de 39,00 y una desviación estándar de 3,357; y en el grupo control, una media de 0,33 y una desviación de 0,488.

Respecto a los resultados de la evaluación de ansiedad a través de la escala de ansiedad HAS, se obtuvo en el grupo subclínico una media de puntuaciones de 17,18 y una desviación estándar de 2,272; en el grupo clínico una media de 15,08 y una desviación de 10,63; y en el grupo control una media de 1,40 y una desviación de 0,737. (Tabla 1).

Tabla 1

Análisis de las muestras a partir de las medidas de ansiedad y fobia.

		N	Media	Desviación estándar
Fobia	subclínico	11	43,91	6,818
	clínico	12	39,00	3,357
	control	15	0,33	0,488
Ansiedad	subclínico	11	17,18	2,272
	clínico	12	15,08	10,63
	control	15	1,40	0,737

Se realizó un análisis post-hoc por método de HSD Tukey en el que se observaron diferencias significativas en fobia en el factor grupo con 3 niveles, clínico, subclínico y control ($F_{2,37}=455,37$; $p=0,000$). Concretamente, se encontró diferencia de medias entre el grupo clínico y subclínico (4,90; $p=0,019$), entre el grupo subclínico y control (43,57; $p=0,000$) y entre el grupo clínico y control (38,66; $p=0,000$).

Asimismo, se encontraron diferencias significativas en ansiedad ($F_{2,37}=26,66$; $p=0,000$), específicamente, diferencia de medias entre los grupos clínico y subclínico ($2,09$; $p=0,691$ n.s.), entre el grupo subclínico y control ($15,78$; $p=0,000$) y entre el grupo clínico y control ($13,68$; $p=0,000$).

Por otro lado, cuando comparamos el grupo clínico con el grupo subclínico, se puede observar que hay una mayor actividad en el precúneo derecho ($T=3,897$, $p=0,001$) en el grupo clínico que en el grupo subclínico, además de una mayor actividad en el cíngulo anterior ($T=3,624$, $p=0,001$). (Tabla 2).

Tabla 2

EFECTO PRINCIPAL DE GRUPO (muestra clínica vs. subclínica vs. controles).

T	p(unc)	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Región
3,897	0,000	10	-52	30	PRECUNEUS R
3,624	0,000	2	32	14	CINGULADO ANTERIOR R

En el momento de analizar los datos, se ha podido observar que no hay ninguna estructura que se active más en un participante subclínico que en uno clínico (subclínico > clínico), es decir, no se encuentran diferencias.

Al comparar el grupo subclínico frente al grupo control (subclínica > control), se observa que existen diferencias entre ambas muestras. Entre las principales áreas cerebrales que se activan en los participantes subclínicos, se ha encontrado una importante activación en el cíngulo medio ($T=4,912$, $p=0,001$), cúneo ($T=4,214$, $p=0,001$), putamen (implicado en el procesamiento del condicionamiento operante) ($T=3,940$, $p=0,001$), ínsula ($T=3,535$, $p=0,001$) y en la corteza prefrontal ($T=3,873$, $p=0,001$;

T=3,744, p=0,001). (Tabla 3). Estas estructuras que se activan se encuentran cerca de la corteza prefrontal medial. En este sentido, la actividad cerebral del grupo subclínico frente a estímulos fóbicos es mayor que la actividad presente en el grupo control.

Tabla 3

POST HOC (subclínica > control).

T	p(unc)	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Región
4,912	0,000	-10	20	38	CINGULADO MEDIO L
3,651	0,000	-18	8	34	CINGULADO MEDIO L
3,378	0,001	10	16	42	CINGULADO MEDIO R
4,214	0,000	-10	-80	22	CUNEUS L
3,788	0,000	-14	-84	30	CUNEUS L
3,940	0,000	-26	12	14	PUTAMEN L
3,928	0,000	22	-76	-2	FUSIFORME R
3,873	0,000	-22	0	66	FRONTAL SUPERIOR L
3,744	0,000	38	44	18	FRONTAL MEDIO R
3,535	0,001	34	28	2	ÍNSULA R

Si comparamos el grupo control frente al grupo subclínico (control > subclínico), se ha observado una menor activación. Las áreas cerebrales que más se activan en el grupo control al presentarles diferentes estímulos fóbicos son el precúneo derecho (T=3,885, p=0,001) y el precúneo izquierdo (T=3,650, p=0,001). (Tabla 4). Esto se identifica como

“cerebro por defecto”, es decir, los estímulos fóbicos no están provocando ningún efecto en el grupo control, por lo que no existen diferencias significativas.

Tabla 4

POST HOC (control > subclínica).

T	p(unc)	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Región
3,885	0,000	10	-52	30	PRECUNEUS R
3,650	0,000	-2	-52	34	PRECUNEUS L

El efecto principal del grupo implica a diferentes estructuras cerebrales, entre las que se encuentran, el cíngulo medio (T=12,637, p=0,001) y tálamo (respuesta motora) (T=12,044, p=0,001), precentral (T=11,325, p=0,001), caudado (T=10,714, p=0,001), putamen (T=10,629, p=0,001), cíngulo anterior (proceso de regulación) (T=9,803, p=0,001) y cúneo (T=9,658, p=0,001). (Tabla 5).

Tabla 5

POST HOC (clínica > subclínica).

F	p(unc)	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Región
12,637	0,000	-10	20	38	CINGULADO MEDIO L
12,044	0,000	-6	-8	2	TÁLAMO L
11,325	0,000	-34	0	42	PRECENTRAL L
10,714	0,000	-10	16	18	CAUDADO L
10,629	0,000	-26	12	14	PUTAMEN L
9,803	0,000	6	28	10	CINGULADO ANTERIOR R

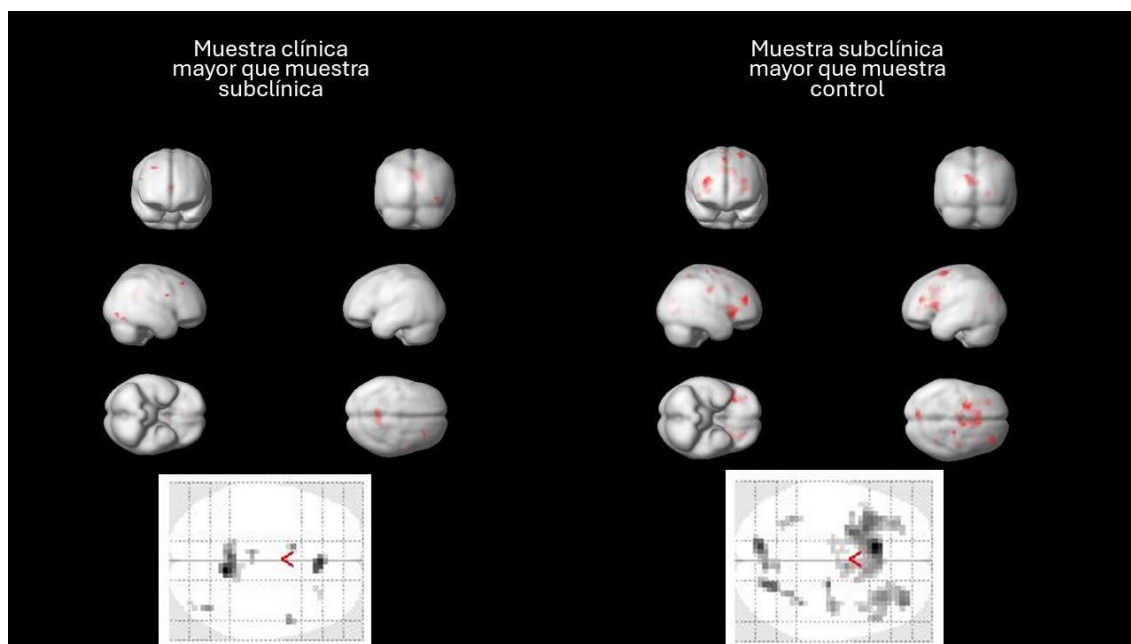
9,658	0,000	-10	-80	22	CUNEUS L
9,310	0,001	-14	-8	22	CAUDADO L

En cuanto a la comparación del grupo clínico frente el grupo control (clínico > control), ya se ha publicado en investigaciones previas y no es objeto para este estudio.

A grandes rasgos, se puede observar que en el grupo clínico y subclínico se activan áreas cerebrales esperables, en este sentido, la activación del grupo fóbico es mayor que la del grupo no fóbico, diferenciándose ambos grupos de los participantes del grupo control. Es importante destacar que el grupo subclínico presenta una mayor activación en regiones cerebrales relacionadas con la regulación emocional vinculada a las fobias si se compara con el grupo control. (Figura 1).

Figura 1

EFECTO PRINCIPAL DE GRUPO (muestras clínicas vs. subclínica vs. controles).



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo principal de esta investigación era comparar la actividad cerebral entre una muestra clínica y otra subclínica en personas con fobia específica a animales pequeños, analizando las diferencias entre ambas muestras, con el fin de determinar la representatividad de los datos obtenidos a partir de la muestra subclínica.

En este sentido, se han comparado los patrones de actividad cerebral presentes en los diferentes grupos (clínico, subclínico y control) para determinar qué regiones cerebrales se activaban en cada uno de ellos a razón de las puntuaciones recogidas a través de las pruebas psicológicas administradas y las imágenes estructurales obtenidas a través de RMNf.

Asimismo, se han comparado las muestras entre sí con el fin de comprobar las diferencias entre los grupos y establecer la representatividad de las muestras, concretamente de la muestra subclínica.

En cuanto a los estudios previos realizados acerca de las fobias y los resultados del presente trabajo, se pueden extraer diferentes conclusiones. Es de destacar la variedad de investigaciones que se centran en la activación de distintas estructuras cerebrales, entre ellas, la amígdala, pues según estudios como Sánchez-Navarro y Román (2004) la consideran como la principal estructura implicada tanto en el procesamiento como en la respuesta rápida a estímulos fóbicos, especialmente la amígdala izquierda, estrechamente asociada a la fobia específica (Rivero et al., 2017).

Los resultados muestran como otras estructuras cerebrales también parecen estar implicadas, entre ellas, la ínsula anterior, región relacionada con la estimulación sensorial interoceptiva (Carlsson et al., 2004; Dilger et al., 2003; Etkin y Wager, 2007) y el tálamo,

que recibe la información más compleja del estímulo temido y se encarga de la respuesta motora. Entre los resultados obtenidos, también se aprecia la importancia de estructuras como la corteza orbitofrontal (Carlsson et al., 2004; Dilger et al., 2003; Peñate et al., 2017) y el córtex prefrontal (Carretié, Albert, López-Martín y Tapia, 2009; Peñate et al., 2017); al igual que la corteza cingulada anterior (Goossens et al., 2007a; Goossens et al., 2007b) y el precúneo derecho (Álvarez-Pérez et al., 2021; Fumero et al., 2022; Rivero, et al., 2017). Esto es explicable fundamentalmente porque el cingulado anterior, junto con la corteza prefrontal ventromedial y el precúneo derecho, realiza una regulación de todo el proceso de la ínsula ante el malestar que le genera a la persona el hecho de ver un estímulo fóbico (sistema de regulación automática), provocando en el participante clínico un mayor esfuerzo para regular ese malestar.

Como se ha mencionado anteriormente, autores como Thorpe y Salkovskis (1997) valoran que, en el estudio de las fobias específicas, se ha divulgado sobre el uso de muestras clínicas ya que se trata de una de las fobias que más se ha estudiado a nivel terapéutico y descriptivo, pero se han encontrado diferencias que quizás puedan deberse a características metodológicas tal y como sugieren Rivero et al. (2017).

Diversos estudios como el de Kranzler et al. (1995) sostienen que las muestras subclínicas obtenidas son perfectamente válidas. En este sentido, tal y como se refleja en los resultados obtenidos en el presente estudio, se puede observar que en el grupo clínico y subclínico se activan áreas cerebrales esperables. Concretamente, el grupo subclínico, presenta una mayor activación en regiones vinculadas a la regulación emocional en las fobias con respecto al grupo control. Goldberg et al. (2017) y Osma (2009) también sugieren como el uso de ciertas escalas pueden proporcionar una detección de casos

sustancialmente mejorada y pueden proporcionar información más sólida para la investigación.

Sin embargo, puede ser cuestionable que los instrumentos de evaluación utilizados en este estudio puedan no ser metodológicamente útiles para determinar la validez de la muestra subclínica en investigación, tal y como mencionan algunos autores en sus investigaciones (Beck, et al., 1988; Dawes et al., 1993; Docherty, 1997; Eack, et al., 2006; Löwe et al., 2004; Nielsen y Williams, 1980; Ormel et al., 1991; Perez-Stable et al., 1990; Spiter, 1983; Williams et al., 1999).

Lo cierto es que, tras las conclusiones de diferentes estudios, las fobias presentan dificultades diagnósticas que quizás haga más compleja determinarlas. Algunos autores como Bonet (2001), Rivero et al. (2017) y Sosa y Capafons (1995) hablan de la dificultad a la hora de delimitar las características de las fobias y el establecimiento de límites entre el miedo adaptativo y el miedo fóbico.

Por ello, este estudio presenta varias limitaciones que son importantes destacar. A pesar de que los resultados obtenidos son interesantes ya que se ajustan a lo esperable en las muestras clínica y subclínica, son poco concluyentes debido a diferentes variables. Una de ellas puede deberse al tamaño de la muestra ya que, aunque es semejante al tamaño muestral que se suele utilizar comúnmente, es baja como para poder generalizar los resultados y determinar la fiabilidad de los mismos. Otra puede deberse al uso de medidas subjetivas de ansiedad en general y no al uso de escalas o pruebas que determinen ansiedad por fobia específica a animales pequeños para validar los hallazgos encontrados en la muestra subclínica y que los datos que se obtengan sean representativos. Otras limitaciones que pueden observarse se deben a que la investigación en este campo se encuentra aún en sus inicios, haciendo necesario perfeccionar el análisis de los datos

obtenidos a través de neuroimagen y el uso de técnicas más precisas, pues permitiría identificar si existe variabilidad estructural en diferentes áreas cerebrales en trastornos psicológicos relacionados con el miedo. En este sentido, sería interesante determinar actividad cerebral en otros tipos de fobias para observar si se obtienen resultados similares o no. Para ello, sería necesario que se realicen más estudios sobre neuroimagen funcional y molecular para comparar de un modo objetivo la activación cerebral en las fobias en muestras clínicas y subclínicas y observar si se activan los mismos procesos mentales y con intensidades homologables para la investigación.

En definitiva, los resultados obtenidos en esta investigación son coherentes si los comparamos con estudios previos. Reflejan una activación cerebral similar a partir de los hallazgos en diferentes muestras gracias a los instrumentos de evaluación utilizados y a las imágenes estructurales obtenidas a través de RMNf, permitiendo la comparación entre puntuaciones con una medida objetiva y sin juicios clínicos que estén sujetos a sesgos. Sin embargo, los resultados, conclusiones y limitaciones encontradas han evidenciado que es complejo determinar que el uso de una muestra subclínica sea representativo, por lo que se hace necesario que se continúe investigando en esta línea, ya que, en caso de que pueda ser una muestra representativa, facilitaría el estudio de los diferentes mecanismos neuronales que intervienen y explican las fobias específicas y, en general, de otros trastornos psicológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahs, F., Pissiota, A., Michelgard, A., Frans, O., Furmark, T., Appel, L. y Frederikson, M. (2009). Disentangling the web of fear: amygdala reactivity and functional connectivity in spider and snake phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 172, 103-108.
- Álvarez-Pérez, Y., Rivero, F., Herrero, M., Viña, C., Fumero, A., Betancort, M., & Peñate, W. (2021). Changes in brain activation through cognitive-behavioral therapy with exposure to virtual reality: A neuroimaging study of specific phobia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3505.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Bakker, A., Spinhoven, P., Van der Does, A. J., Van Balkom, A. J. & Van Dyck, R. (2002). Locus of control orientation in panic disorder and the differential effects of treatment. *Psychother Psychosom*; 71: 85-9. Med.159, 1657-1658.
- Barlow, D. H., & Farchione, T. J. (2015). *Protocolo unificado para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales: Manual del terapeuta y manual del paciente*. Madrid: Alianza Editorial.
- Bas-Hoogendam, J. M.; van Steenbergen, H.; Pannekoek, J. N.; Fouche, J. P.; Lochner, C.; Hattingh, C. J.; Cremers, H. R.; Furmark, T.; Månsson, K. N.; Frick, A.; et al. (2017). Voxel-based morphometry multi-center mega-analysis of brain structure in social anxiety disorder. *NeuroImage Clin.* 1017, 16, 678–688.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893.
- Bonet, J. I. C. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para las fobias específicas. *Psicothema*, 447-452.
- Carlsson, K., Petersson, K. M., Lundqvist, D., Karlsson, A., Ingvar, M. y Öhman, A. (2004). Fear and the amygdala: manipulation of awareness generates differential

- cerebral responses to phobic and fear-relevant (but nonfeared) stimuli. *Emotion*, 4, 340-353.
- Carretié, L., Albert, J., López-Martín, S. y Tapia, M. (2009). Negative brain: An integrative review on the neural processes activated by unpleasant stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 71, 57-63.
- Dawes, M. A., Frank, S. & Rost, K. (1993). Clinician assessment of psychiatric comorbidity and alcoholism severity in adult alcoholic inpatients. *Am J Drug Alcohol Abuse*; 19: 377-386.
- Del Casale, A., Ferracuti, S., Rapinesi, C., Serata, D., Piccirilli, M., Savoia, V., et al. (2012). Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Res Neuroimaging.*; 202: 181-97.9.
- Dilger, S., Straube, T., Mentzel, H. J., Fitzek, C., Reichenbach, J. R., Hecht, H. et al. (2003). Brain activation to phobiarrelated pictures in spider phobic humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 348, 29-32.
- Distéfano, M. J., Labandeira, L. P., Tarnogol, F. M., & Mesurado, B. (2019). Presencia, malestar por simulador, ansiedad y variabilidad de la frecuencia cardíaca en población general al utilizar entornos de realidad virtual diseñados para el abordaje de fobias específicas. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 22(3), 2705-2732.
- Docherty, J.P., 1997. Barriers to the diagnosis of depression in primary care. *J. Clin. Psychiatry* 58 (Suppl 1), 5-10.
- Eack, S. M., Greeno, C. G., & Lee, B. J. (2006). Limitations of the Patient Health Questionnaire in identifying anxiety and depression in community mental health: many cases are undetected. *Research on social work practice*, 16(6), 625-631.
- Endler, N. S., Hunt, J. M., y Rosenstein, A. J. (1962). An S-R Inventory of Anxiousness. Psychological Monographs. *General and Applied*, 76, 143-146.
- Etkin, A. y 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, 1476-1488.

- Fumero, A., Marrero, R. J., Olivares, T., Rivero, F., Alvarez-Pérez, Y., Pitti, C., & Peñate, W. (2022). Neuronal Activity during Exposure to Specific Phobia through fMRI: Comparing Therapeutic Components of Cognitive Behavioral Therapy. *Life*, 12(8), 1132.
- Fyer, A. J. (1998). Current approaches to etiology and pathophysiology of specific phobia. *Biological psychiatry*, 44(12), 1295-1304.
- García, A. R. (2017). *Eficacia de un tratamiento de exposición progresiva multimedia para fobias específicas: un estudio clínico y experimental* (Doctoral dissertation, Universidad de Málaga).
- Goldberg, D. P., Reed, G. M., Robles, R., Minhas, F., Razzaque, B., Fortes, S., Mari, J. J., Lam, T. P., Garcia, J. A., Gask, L., Dowell, A. C., Rosendal, M., Mbatia, J. K. & Saxena, S. (2017). Screening for anxiety, depression, and anxious depression in primary care: A field study for ICD-11 PHC. *Journal of Affective Disorders*, 213, 199-206.
- Goossens, L., Schruers, K., Peeters, R., Griez, E. y Sunaert, S. (2007b). Visual presentation of phobic stimuli: amygdala activation via an extrageniculostriate pathway? *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 155, 113-120.
- Goossens, L., Sunaert, S., Peeters, R., Griez, E. J. L. y Schruers, K. R. J. (2007a). Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure. *Biological Psychiatry*, 62, 1119-1125.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Ipser, J. C., Singh, L., Stein, D. J. Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 311-22.
- Klahn, A. L., Klinkenberg, I. A., Lueken, U., Notzon, S., Arolt, V., Pantev, C., et al. (2017). Commonalities and differences in the neural substrates of threat predictability in panic disorder and specific phobia. *Neuroimage Clin*; 14: 530-7.
- Kranzler, H. R., Kadden, R. M., Bursleson, J. A., Babor, T. F., Apter, A., & Rounsaville, B. J. (1995). Validity of psychiatric diagnoses in patients with substance use

disorders: Is the interview more important than the interviewer? *Comprehensive psychiatry*, 36(4), 278-288.

Kranzler, H. R., Kadden, R. M., Babor, T. F., Tennen, H., & Rounsaville, B. J. (1996). Validity of the SCID in substance abuse patients. *Addiction*, 91(6), 859-868.

Linares, I. M. P., Trzesniak, C., Chagas, M. H. N., Hallak, J. E. C., Nardi, A. E., Crippa, J. A. (2012). Neuroimaging in specific phobia disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.*; 34: 101-11.10.

Löwe, B., Spitzer, R. L., Gräfe, K., Kroenke, K., Quenter, A., Zipfel, S., ... & Herzog, W. (2004). Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of affective disorders*, 78(2), 131-140.

Marks, I. (1987). *Fears, phobias, and rituals*. Nueva York: Oxford University Press. (Versión española: Martínez Roca, Barcelona, 1991).

Nielsen, A. C., & Williams, T. A. (1980). Depression in ambulatory medical patients: Prevalence by self-report questionnaire and recognition by nonpsychiatric physicians. *Archives of General Psychiatry*, 37(9), 999-1004.

Ormel, J., Koeter, M. W., Van den Brink, W., & Van de Willige, G. (1991). Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice. *Archives of General Psychiatry*, 48(8), 700-706.

Osma López, J. J. (2009). *Influencia de la personalidad en la clínica del trastorno de pánico con o sin agorafobia: un estudio exploratorio*.

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. *The European Journal of Psychiatry*; 31: 23-36.

Rivero, F., Herrero, M., Viña, C., Álvarez-Pérez, Y., Peñate, W. (2017). Neuroimaging in cockroach phobia: an experimental study. *International Journal of Clinical and Health Psychology*; 17: 207-15.

- Sabatinelli, D., Bradley, M.M., Fitzsimmons, J.R. y Lang, P.J. (2005). Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *NeuroImage*, 24, 1265-1270.
- Sánchez-Navarro, J.P. y Román, F. (2004). Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. *Anales de Psicología*, 20, 223-240.
- Sandín, B. (1995). *Teorías sobre los trastornos de ansiedad*. En Belloch, A., Sandín, B., y Ramos, F. (dirs.), *Manual de Psicopatología* (Vol. 2, pp. 113-169). Madrid: McGraw-Hill.
- Schweckendiek, J., Klucken, T., Merz, C. J., Tabbert, K., Walter, B., Ambach, W., et al. (2011). Weaving the (neuronal) web: fear learning in spider phobia. *Neuroimage*; 54: 681-8.
- Sosa, C. D. & Capafons, J. C. (1995). *Fobia específica*. En V. Caballo, G.Buela-Casal & J.A. Carboles (dirs.), *Manual de psicopatología y trastornos psiquiátricos* (pp. 257-284). Madrid: Siglo XXI.
- Sosa, C. D. y Capafons, J. I. (2005). *Fobia específica*. En V. Caballo (Ed), *Manual de psicopatología y trastornos psicológicos* (pp. 161-180). Madrid: Pirámide.
- Spitzer, R. L (1983). Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? *Compr Psychiatry*; 24: 399-411.
- Thorpe, S. J. y Salkovskis, P. M. (1997). *Animal phobias*. En G.C.L. Davey (dir.), *Phobias. A handbook of theory, research and treatment* (pp. 81-105). Chichester: Wiley.
- Viña, C., Herrero, M., Rivero, F., Álvarez-Pérez, Y., Fumero, A., Bethencourt, J. M., Pitti, C. & Peñate, W. (2020). Cambios en la actividad cerebral asociados a la terapia de exposición cognitivo-conductual para fobias específicas: Búsqueda de los mecanismos subyacentes. *Rev. neurol.* (Ed. impr.), 391-398.
- Williams, Jr. J.W., Mulrow, C.D., Kroenke, K., Dhanda, R., Badgett, R.G., Omori, D., Lee, S., (1999). Case-finding for depression in primary care: a randomized trial. *Am. J. Med.* 106, 36-43.

Zhu, Y.; Tang, Y.; Zhang, T.; Li, H.; Tang, Y.; Li, C.; Luo, X.; He, Y.; Lu, Z.; Wang, J. (2017). Reduced functional connectivity between bilateral precuneus and contralateral parahippocampus in schizotypal personality disorder. *BMC Psychiatry* 2017, 17, 48.