

# **Cómo afecta la ansiedad al volumen de las regiones del hipotálamo en personas jóvenes**

Trabajo de Fin de Grado de Psicología

Alumna: Virginia Felipe López

Tutorizado por Niels Janssen

Universidad de La Laguna

Curso académico 2021/2022

## INDICE

<b>Resumen</b> -----	pág. 3-4
- Abstract -----	pág. 4
<b>Introducción</b> -----	pág. 5-11
<b>Metodología</b> -----	pág. 12-19
- Información de los participantes -----	pág. 12
- Instrumentos -----	pág. 13-15
- Diseño -----	pág. 15
- Análisis -----	pág. 15-16
- Resultados -----	pág. 16-20
<b>Discusión</b> -----	pág. 20-24
<b>Conclusiones</b> -----	pág. 24-25
<b>Referencias bibliográficas</b> -----	pág. 26-27

## **1. RESUMEN**

La ansiedad es uno de los trastornos psicológicos más comunes que afectan actualmente a un alto porcentaje de la población mundial. Los individuos con ansiedad generalmente se caracterizan por presentar un estado emocional negativo de tensión como respuesta anticipatoria a una situación temida en los que se manifiesta una serie de síntomas de tipo cognitivos, fisiológicos y conductuales. El objetivo de la investigación es estudiar cómo afecta la ansiedad a la cantidad de volumen cerebral estimada en las diferentes regiones del hipotálamo en población adulta-joven. Se utilizó una muestra de 1077 participantes, entre los que 583 eran mujeres y 494 hombres. Mediante la prueba “Life Function” utilizada para evaluar la psicopatología en adultos se dividió se dividió en dos grupos a los participantes, distribuidos según sus niveles de ansiedad y género. Los resultados obtenidos evidencian que existen diferencias en la cantidad de volumen en la región tubular inferior del hipotálamo y los grupos de ansiedad. En conclusión, el hipotálamo interviene en la regulación de la ansiedad en el organismo. Por esta razón, se necesitan más estudios que ayuden a conocer de manera más específica esta estructura cerebral.

*Palabras clave:* Emociones, ansiedad, volumen cerebral, hipotálamo, regiones hipotalámicas.

## **ABSTRACT**

Anxiety is one of the most common psychological disorders currently affecting a high percentage of the world's population. Individuals with anxiety are generally characterized by presenting a negative emotional state of tension as an anticipatory response to a feared situation in which a series of cognitive, physiological and behavioral symptoms are manifested. The aim of the research is to study how anxiety affects the amount of brain volume estimated in the different regions of the hypothalamus in the young adult population. A sample of 1077 participants was used, 583 of whom were women and 494 men. By means of the "Life Function" test used to assess psychopathology in adults, the participants were divided into two groups, distributed according to their anxiety levels and gender. The results obtained show that there are differences in the amount of volume in the inferior tubular region of the hypothalamus and anxiety groups. In conclusion, the hypothalamus is involved in the regulation of anxiety in the organism. For this reason, further studies are needed to gain more specific knowledge of this brain structure.

*Keywords:* Emotions, anxiety, brain volume, hypothalamus, hypothalamic regions.

## 2. INTRODUCCIÓN

La ansiedad es un trastorno psicológico común que afecta en una gran proporción a la población mundial, siendo este uno de los principales problemas del sistema global de salud. En 2015 se estimó que alrededor de 264 millones de personas, es decir, un 3.5% de la población padecía algún tipo de trastorno de ansiedad (OMS, 2017). Tras la pandemia mundial por COVID-19 ocurrida el pasado marzo de 2020, la prevalencia de este tipo de trastorno se ha visto incrementada exponencialmente. Se calcula aproximadamente que un total de 7.3% de la población está siendo afectada por esta patología. En un reciente estudio sobre la prevalencia de la ansiedad en la pandemia por COVID-19 estiman que las tasas de ansiedad ascenderían a ser 3 veces más altas durante este periodo a nivel global (Santabábara. et al, 2021). Aunque desde hace años se estudia el impacto que tiene respecto a distintos rangos de edades, uno de los más vulnerables es la población infantojuvenil, siendo la patología más común en dicha etapa (Cartwright-Hatton, McNicol y Doubleday, 2006). Hay que tener en cuenta que, si no se utilizan los medios adecuados para tratarla o prevenirla, ésta podría persistir durante el desarrollo de la vida adulta. Suponiendo, por tanto, una menor calidad y bienestar de vida para las personas, ya que ésta se agravaría afectando, en una mayor proporción, a todas las áreas de los individuos dificultando que se desenvuelvan satisfactoriamente en ellas. Asimismo, su alta frecuencia sumada a la cronicidad de su prevalencia podría añadirse como factor precipitante a la primera causa de muerte no natural actualmente en España; el *suicidio*. Una “pandemia silenciosa” que también ataca mayormente a las generaciones más jóvenes.

La ansiedad es un fenómeno de carácter emocional que los seres humanos experimentan en mayor o menor grado a lo largo de toda su existencia, entendida en términos de respuesta adaptativa. Cuando se trata de una respuesta irracional, crónica, frecuente o se relaciona con estímulos no amenazantes para el organismo, ésta se entendería como patológica debido a que afectaría de manera significativa a áreas importantes de la vida de los individuos.

En la sociedad actual es común que las personas utilicen el término de ansiedad. Puesto que, en los últimos años, los medios de comunicación han popularizado su uso, dándole cada vez más importancia al cuidado de la salud mental y a los problemas psicológicos. Es por ello que, cuando los individuos experimentan un estado emocional

negativo con niveles inusuales de tensión o agitación en respuesta a una amenaza futura, éstos suelen identificar su estado emocional como: ansioso.

Si analizamos la literatura científica, los investigadores han estudiado la ansiedad desde una gran variedad de dimensiones con el objeto de obtener un mayor conocimiento específico que ayude a mejorar la calidad de vida las personas. Dentro de la historia de la psicología, se desarrolló el modelo tridimensional del miedo y la ansiedad (Lang, 1968). Este modelo explica que el estímulo identificado como amenazante produce tres tipos de respuestas a nivel cognitivo, fisiológico y motórico. En primer lugar, la respuesta cognitiva está relacionada con creencias que tiene el individuo sobre la situación de peligro y su capacidad para afrontarla, como por ejemplo los pensamientos negativos. En segundo lugar, la respuesta fisiológica se asocia con un incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA), esto pueden ser las palpitaciones, sudoración. En tercer lugar, la respuesta motórica se basa en la reacción de escape y evitación, es decir, el individuo abandona la situación temida evitándola en el futuro. Esto está relacionado con toda la expresión corporal y comunicativa.

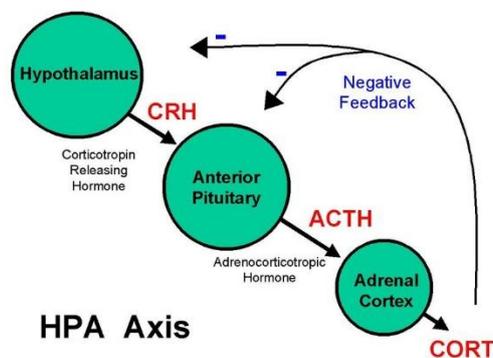
Las emociones tanto positivas como negativas pueden resultar adaptativas para los individuos, puesto que desde el punto de vista evolutivo han determinado la supervivencia humana. Por el contrario, la prolongación en el tiempo de las emociones resultan des-adaptativas (Becerra-García, Madalena, Estanislau, Rodríguez-Rico, Dias, Bassi, Morato, 2007). La ansiedad comienza a convertirse en un problema cuando la persona se ve abrumada por las excesivas preocupaciones que influyen negativamente en su funcionamiento y actividades del día a día. Actualmente, esto se conoce como problemas mentales o psicológicos. La Asociación Psiquiátrica Americana “**DSM-V**” (2014) definen clínicamente a un trastorno por una serie de manifestaciones anormales que provocan en el individuo un sufrimiento o deterioro cognitivo significativo impidiéndole funcionar con normalidad. Este manual diagnóstico y estadístico (DSM-V) clasifica dentro de los trastornos de ansiedad: *trastorno de pánico, fobias específicas, agorafobia, claustrofobia, trastorno de la ansiedad generalizada, trast. Ansiedad social, trast. Ansiedad por separación, mutismo selectivo, otros trastornos ansiedad específicos* debido a que comparten características de miedo y ansiedad excesivos. La susceptibilidad a padecer un tipo de trastorno mental depende también de factores sociales y culturales que pueden proteger a las personas a evitar la presencia de estos problemas psicológicos.

Resumiendo lo planteado, para que un individuo perciba un estímulo o una situación como amenazante, propiamente hará una valoración anticipatoria de los mismos. La neurobiología plantea que hay regiones del cerebro que tiene una función crucial en la experimentación de las emociones. Además, sugiere que la localización de las emociones estaría localizada en el sistema límbico. Por lo tanto, el procesamiento inicial de los estímulos amenazantes anatómicamente se lleva a cabo en el cerebro, en un circuito neuronal que engloba una serie de estructuras límbicas. Estas estructuras cerebrales son la amígdala, la ínsula, la materia gris periacueductal, el locus coeruleus y el hipotálamo (Terlevic et.al, 2013). Además, son las responsables de evaluar la situación temida y las respuestas fisiopatológicas iniciales (Etkin, 2009).

El hipotálamo también denominado órgano endocrino, está situado en la porción más ventral del diencefalo, formando la parte anterior de las paredes laterales y base del tercer ventrículo. Aunque realiza una multiplicad de funciones importantes en nuestro organismo, para la investigación es relevante por ser una de las estructuras del sistema límbico que se encarga del control de la expresión fisiológica de las emociones como la ansiedad (Pop, Crivii y Opincariu, 2018). Además, el hipotálamo forma parte del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA). Se trata de un sistema neuroendocrino que participa que participa en la producción de la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica, la corticotropina pituitaria y el cortisol suprarrenal. El eje HPA (véase *Figura 1*) destaca por su importancia en la mediación de la respuesta del estrés al cuerpo, pero también se reconoce por su intervención en la regulación de las emociones del organismo (de Kloet et al., 2005).

### Figura 1

*Imagen del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA).*



*Nota.* Representación gráfica del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA). Recuperado de: [https://www.researchgate.net/figure/A-diagram-for-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-HPA-axis-In-response-to-stress-the\\_fig1\\_281995690](https://www.researchgate.net/figure/A-diagram-for-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-HPA-axis-In-response-to-stress-the_fig1_281995690)

Con esta investigación se pretende estudiar principalmente cómo afecta el fenómeno de la ansiedad a la anatomía de las regiones hipotalámicas cerebrales de la población adulta joven medida a través de la cantidad de volumen total.

Los trastornos de ansiedad son una de las patologías más frecuentes e incapacitantes a nivel mundial (OMS, 2017). Lo que significa, a su vez, que existe una gran literatura científica que estudian estos fenómenos desde una gran variedad de disciplinas, como por ejemplo desde un nivel neurobiológico, neuropsicológico, psicosocial... A continuación, se realizará una exposición generalizada de la información acerca de la temática de la investigación debido a que el hipotálamo es una estructura difícil de estudiar y, por ende, no existen una gran cantidad de estudios específicos en relación al objetivo de la investigación.

En un estudio sobre los trastornos de ansiedad Fischer (2021) relaciona a la estructura hipotalámica como el componente central de una red de estructuras neuronales que modulan el condicionamiento y la extinción del miedo. Además, comenta que hay tres sistemas hipotalámicos relevantes dentro de los trastornos de ansiedad. En primer lugar, el sistema de la oxitocina está implicado concretamente en los déficits cognitivos y conductuales del trastorno de ansiedad social (TAS). En segundo lugar, en los individuos con trastorno de pánico (TP) y trastorno de ansiedad generalizada (TAG) existe una alteración en los marcadores periféricos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal "HPA" viéndose, por tanto, alterado el funcionamiento de su sistema central de hormonas liberadoras de corticotropina. Recogen que la hormona del cortisol por otro lado, aumentaría los efectos de la terapia de exposición en pacientes con fobia específica. En tercer lugar, hipotetizaron que la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides estaría comprometida en el TP. Fischer (2021) tenía como objetivo conocer la exactitud entre la interacción de los sistemas hipotalámicos y las estructuras neurales implicadas en el condicionamiento y la extinción del miedo. Además, buscaban motivar a abrir nuevas vías para la prevención y el tratamiento de estos trastornos, puesto que afectan a un alto porcentaje de la población mundial. El procedimiento del estudio consistió en una revisión teórica sobre los estudios previos de ansiedad. A modo de resumen, los resultados obtenidos muestran una alta probabilidad que la oxitocina esté implicada en los déficits

cognitivos y conductuales relacionados con el TAS. No encontrando resultados significativos en otros trastornos ansiosos. Además, las alteraciones en los marcadores periféricos del eje HPA en los individuos con TP y TAG fueron apoyadas. Con respecto a la fobia específica no se encontraron anomalías, sin embargo, el sistema glucocorticoide puede ser utilizado durante las sesiones de exposición para aumentar los efectos de la terapia cognitivo-conductual (TCC). Finalmente, se encontró que es factible que la integridad del eje HPT si esté comprometida en el trastorno de pánico. Las limitaciones presentes en este estudio se pueden dividir: Por un lado, se requiere una mayor especificación clínica sobre los subtipos de trastornos de ansiedad teniendo en cuenta la presencia de las distintas comorbilidades. Por otro lado, la presencia de problemas metodológicos como dificultades para obtener información sobre el papel de la oxitocina, la CRH y la TRH; no teniendo en cuenta la especificidad de los tejidos ni interacciones entre los múltiples niveles y capas de los sistemas hipotalámicos con las medidas endocrinas. En este estudio se concluye que los sistemas de oxitocina, CRH y TRH son fundamentales en la fisiopatología de los trastornos de ansiedad. Sin embargo, es necesario seguir estudiando su función exacta en el desarrollo y mantenimiento de la sintomatología. En suma, animan a los futuros investigadores a seguir estudiando el hipotálamo para conocer exactamente sus funciones e implicación en la ansiedad debido a la existente escasez de estudios actuales.

En un segundo estudio relacionado con esta línea de investigación, Terlevic *et al.* (2013) estudiaron como novedad las alteraciones estructurales. Y para ello examinaron los volúmenes hipotalámicos en pacientes con trastorno de ansiedad generalizado (TAG) o trastorno de pánico (TP) y otro grupo control. Como se ha comentado hasta el momento, el hipotálamo está implicado en el aspecto endocrino de la ansiedad y por ende, está unido a una alteración del eje HPA. La metodología empleada en este estudio fue de tipo experimental. Para el procedimiento, en primer lugar los participantes fueron sometidos a una resonancia magnética de 1,5. La muestra se dividió en 12 pacientes con TAG, 11 pacientes con TP y 21 de tipo control. En segundo lugar, los volúmenes se trazaron manualmente utilizándose un modelo lineal general para medidas repetidas. De esta forma se compararon los volúmenes hipotalámicos de los grupos, controlando tanto el volumen intracraneal total como la edad y el sexo. Los resultados de esta investigación indicaron que el volumen de hipotálamo disminuyó significativamente en los pacientes con TAG en ambos hemisferios en comparación con el grupo control. Mientras que en

los pacientes con TP no hubo diferencias significativas. Las limitaciones que presenta en el estudio se pueden dividir: por una parte, en el tamaño muestral que impide la generalización de resultados debido a su pequeño tamaño y por otra parte, la falta de mediciones de las hormonas del estrés dificultado una correcta evaluación funcional del eje HPA. A modo de resumen, los autores de esta investigación concluyen que existe una disminución de los volúmenes hipotalámicos en los pacientes con TAG. Además, animan a que los futuros estudios longitudinales combinen los datos volumétricos con las mediciones de las hormonas del estrés para conocer con mayor exactitud el papel del eje HPA en la ansiedad. Más concretamente, la implicación en el trastorno de ansiedad generalizada.

Existe evidencia empírica que las mujeres en que se encuentran dentro del periodo reproductivo, es decir, desde la adolescencia hasta la vejez son vulnerables a sufrir o a ser diagnosticadas en mayor proporción trastornos de ansiedad que los hombres. Arenas y Puigcerver (2009) analizan las diferencias de género en los trastornos de ansiedad desde una aproximación psicobiológica. Se trata por tanto de una revisión teórica sobre los aspectos psicobiológicos que pueden contribuir a que existan diferencias de género en los trastornos de ansiedad. El hecho de ser biológicamente hombre o mujer influye a su vez en “la manifestación y expresión de los síntomas, la voluntad para solicitar asistencia médica o psicológica, el curso de la enfermedad, incluso en la respuesta al tratamiento” (Phillips y First, 2009; Wisner y Dolan-Sewell, 2009, citado en Arenas y Puigcerver, 2009). Durante el análisis los autores hacen apogeo a que la mayoría de las investigaciones científicas han sido dirigidas en base al diagnóstico o estudio del hombre, por lo que existe escasez de estudios que se centren en el sexo femenino. Además, existe una tendencia a atribuir las manifestaciones fisiológicas de las mujeres a su ciclo menstrual minimizando e invisibilizando sus dolencias. En cuanto a las diferencias sexuales en los trastornos de ansiedad el estudio reafirma que en todas las patologías recogidas en el DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sobre los trastornos de afectan en mayor proporción a las mujeres. Los autores atribuyen las causas a factores de tipo psicobiológicas, pero también aquellos factores psicosociales asociadas a su rol tradicional de género. Arenas y Puigcerver (2009) lo ejemplifican a través el afrontamiento al estrés diciendo que las mujeres actúan de forma más pasiva y depresiva frente las adversidades; el rol sexual, el nivel educativo o el aislamiento social, entre otros. En cuanto a los factores psicobiológicos son aquellos que explican las

diferencias sexuales en los trastornos de ansiedad relacionados con el papel de las hormonas gonadales. Los diversos estudios explorados muestran que tales diferencias surgen en la adolescencia y no desaparece hasta la menopausia de la mujer, por lo que las hormonas sexuales son las determinantes en la etiología y manifestaciones clínicas de este tipo de patologías (Altemus, 2009; Horst et al., 2009, citado en Arenas y Puigcerver, 2009). Además, también afirman las hormonas del eje HPA influyen en los trastornos de ansiedad, siendo plausible que las interacciones entre los esteroides gonadales y el eje HPA ayuden a incrementar la prevalencia en mujeres (Young et. al, 2008, citado en Arenas y Puigcerver, 2009). A pesar de los resultados encontrados que incitan a la existencia de diferencia de género, Arenas y Puigcerver (2009) concluyen que es necesario seguir desarrollando más investigaciones para poder entender con mayor especificación el papel del sexo en las psicopatologías psicológicas. Puesto que se sigue sin conocer con exactitud cuáles son aquellos factores responsables de tales diferencias.

Las estructuras más estudiadas por la neuroanatomía implicadas en las emociones y en la respuesta al estrés son el hipocampo y la amígdala. Sin embargo, respecto a la ansiedad, en general, y el hipotálamo existe un mayor desconocimiento en la literatura científica. Por lo tanto, con esta investigación se pretende descubrir como la ansiedad en si misma afecta al volumen del hipotálamo. Además, si esta afección es proporcional a cada una de las partes que compone esta estructura y si, efectivamente, afecta en mayor proporción a las mujeres que los hombres.

Con lo que respecta a la hipótesis nula del estudio es que la ansiedad no va a afectar significativamente al volumen de hipotálamo. El objetivo del estudio es investigar si existen diferencias estructurales en las diferentes regiones del hipotálamo entre el grupo de ansiedad alta y ansiedad baja en cuanto a la cantidad de volumen estimada. Los grupos de participantes se formaron según la puntuación obtenida en la prueba “Life Function (Achenbach Adult Self-Report, Syndrome Scales and DSM-Oriented Scale)”. Los grupos fueron divididos, por un lado, por su sexo, y por otro lado, por su puntuación alta o baja en dicha prueba. Con los resultados de este estudio se podrá llegar a un mejor conocimiento acerca de la cantidad de volumen estimada en el hipotálamo y la ansiedad. Puesto que previamente los estudios realizados se centran principalmente en el estrés y otras estructuras cerebrales.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Información de los participantes:

Los participantes de esta investigación fueron seleccionados de la base de datos proporcionada por el Human Connectome Project HCP (Van Essen, Smith, Barch, Behrens, Yacoub, Ugurbil, 2013).

Se utilizó una muestra de 1077 participantes, entre los que 583 eran mujeres y 494 hombres. La media edad de los participantes es de 29.521 años para mujeres y 27.874 años para hombres. Dicha muestra se dividió en dos grupos según su puntuación en la prueba “Life Function (Achenbach Adult Self-Report, Syndrome Scales and DSM-Oriented Scale)”. Por un lado, distribuidos según el nivel de ansiedad, y por otro lado, distribuidos según el género. Posteriormente, el número total de participantes se redujo a 1071, entre los que 578 eran mujeres y 493 hombres debido a que se realizó una limpieza de datos para eliminar aquellos valores atípicos y así, obtener una información más ajustada a la realidad. La media de edad del grupo alta ansiedad es 28.543 años y para el grupo baja ansiedad es 28.915 años.

A continuación, se muestran los datos principales distribuidos en una tabla (*Tabla 1*), realizada mediante el programa informático Excel (*véase el punto 3.2.5*).

**Tabla 1**

*Características de la muestra.*

<b>GRUPO</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Alta ansiedad</b>	245	208	453
<b>Baja ansiedad</b>	333	285	618
<b>TOTAL</b>	578	493	1071

*Nota.* Esta tabla muestra la distribución de la muestra en dos grupos, por un lado, divididos por su sexo (“Mujeres” y “Hombres”) y por otro lado, divididos por su puntuación en ansiedad (“Alta ansiedad”, “Baja ansiedad”). Además del total de participantes.

### 3.2 Instrumentos:

Los instrumentos utilizados para analizar los datos de este estudio han sido: la técnica por Resonancia Magnética, el programa de software FreeSurfer, la prueba Life Function (Achenbach Adult Self-Report, Syndrome Scales and DSM-Oriented Scale), programa de análisis estadístico Rstudio y programa informático Excel de Microsoft.

#### Resonancia Magnética (RM)

La Resonancia Magnética (RM) es la técnica más utilizada en neurociencias, sobretodo en estudios estructurales debido a que se trata de una técnica no invasiva de alta resolución espacial, facilidad y exactitud para fusionar las imágenes funcionales con las estructurales (Álvarez et. al, 2008).

Frecuentemente se suele usar para la detección de enfermedades, diagnóstico y monitorizar tratamientos. En esta investigación se ha utilizado para estimar la cantidad de volumen existente en las diferentes regiones del hipotálamo.

El funcionamiento de la resonancia magnética consiste en una tecnología con un alto grado de complejidad cuyo funcionamiento se basa en utilizar campos magnéticos, para estimular y detectar el cambio en la detecta el cambio en la dirección del eje de rotación de protones que se encuentran en el agua que componen los tejidos vivos. La *figura 2* representa el resultado de una imagen obtenida por resonancia magnética.

#### **Figura 2**

*Imagen por Resonancia Magnética.*



*Nota.* Visualización de corte sagital del hipotálamo. Recuperado de: <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>

### FreeSurfer

FreeSurfer es un conjunto de herramientas para el análisis de datos de neuroimagen disponible en código abierto para plataformas de software y hardware (Fischl, 2012). Se utiliza principalmente para realizar un mapeo funcional y estructural del cerebro. Además, permite segmentar el cerebro en materia gris y materia blanca, midiendo la distancia entre ambas y posteriormente cuantificar la cantidad de volumen en las áreas cerebrales. En suma, permite medir el grosor cortical y el área de superficie. FreeSurferWiki, 2020).

### Life Function (Achenbach Adult Self-Report, Syndrome Scales and DSM-Oriented Scale)

El Sistema Achenbach de Evaluación de base Empírica (AEBA) se utiliza para evaluar el funcionamiento adaptativo y los problemas. Dentro de esta batería de pruebas se encuentra el auto-informe de adultos (ASR). Se trata de un instrumento que se emplea para evaluar la psicopatología en personas adultas. La prueba (ASR) consta de 120 ítems comprendidos en 8 escalas de síndromes. Las escalas con sus respectivos ítems se recogen en: *Ansioso/deprimido* con 18 ítems, *Retraído* con 9 ítems y *Quejas somáticas* con 12 ítems correspondiéndose el resultado a Problemas de Internalización; *comportamiento agresivo* con 15 ítems, *Comportamiento de ruptura de reglas* con 14 ítems y *Comportamiento intrusivo* con 6 ítems se corresponde con los Problemas de externalización; *problemas de atención* con 15 ítems, *problemas de pensamiento* con 10 ítems; *otros problemas* con 21 ítems. Esta última escala incluye 11 ítems que miden el comportamiento adaptativo (de Vries, van de Weijer, Ligthart, Willemsen, Dolan, Boomsma y Bartels, 2020). La combinación de algunas escalas puede estar orientada a problemas del DSM o a una escala sobre el uso de sustancia.

Para la investigación se ha utilizado la escala Ansioso/Deprimido, concretamente: “**ASR DSM Anxiety Problems (scale 2) Gender and Age Adjusted T-score**”, que posteriormente con el programa estadístico Rstudio (véase 3.2.4) se calcularon las puntuaciones para distribuir la muestra en los respectivos grupos (Tabla 1). El tipo de ítem que contiene dicha escala es, por ejemplo:

“0 1 2 44. Me siento abrumado(a) con mis responsabilidades”

“0 1 2 54. Soy demasiado miedoso(a) o ansioso(a)”

### Rstudio

El programa RStudio es un software utilizado para la realización de análisis estadísticos y gráficos. Disponible para los sistemas operativos de Windows, OsX y Linux. Para esta investigación se ha utilizado la versión 4.2.0. ("ULLRtoolbox", n.d.).

### Microsoft Excel

El programa informático Excel funciona con una hoja de cálculo que está diseñada para trabajar con datos numéricos. La aplicación permite realizar una gran variedad de cálculos numéricos básicos, aplicar funciones matemáticas complejas o funciones estadísticas. En este estudio se ha utilizado para la realización de las tablas estadísticas. (González, 2007).

#### 2.2.3 Diseño

En primer lugar, se determinaron las variables, tanto las dependientes como las independientes. En este estudio, la variable dependiente es la cantidad de volumen estimada en las diferentes regiones del hipotálamo (“Ant.inf, Ant.sup, Post, Tub.inf, Tub.sup”) y la variable independiente ansiedad, medida a través de la prueba “Life Fuction”. A partir de la puntuación obtenida de los participantes se distribuyó la muestra en dos grupos. Para la formación de los grupos se distribuyó la muestra según su puntuación en la prueba “Life Fuction”, por un lado, los que puntuaban alto en ansiedad por un lado, y los que puntuaban bajo en ansiedad por otro lado. Asimismo, distribuidos según su sexo, hombres y mujeres.

Además, se ha tenido en cuenta, a su vez, una serie de variables a controlar, siendo éstas: la edad, el género y el volumen total del cerebro de cada uno de los participantes.

#### 2.2.4 Análisis

El proceso de análisis de datos comenzó con una limpieza de datos para identificar los valores extremos y de esta manera, eliminar aquellos valores extremos que contaminaban el estudio.

Posteriormente se realizó un análisis de regresión múltiple con las variables: volumen, género, edad, grupo y región. Para ello se ejecutó el siguiente comando en el programa estadístico Rstudio **“lmer (volume ~ Gender + Age\_in\_Yrs + groupAns\*region + (1|Subject), data = dt.clean)”**. Esta regresión múltiple será del tipo “Mix Models”, puesto que de este modo se permite añadir la variable “sujeto”. Lo que significa tener en cuenta diferencias individuales entre cada participante. Además, la variable dependiente estará en función del género y del grupo del test al que pertenezca cada sujeto. El objetivo de este análisis es conocer si existen diferencias estructurales en las diferentes regiones del cerebro entre el grupo de ansiedad alta y ansiedad baja.

Para poder conocer las diferencias significativas entre ambos grupos se realizó una conversión de la tabla de regresión en una tabla de ANOVA tipo III. En el análisis se realizarán también las comparaciones individuales (poshoc). De esta forma se pormenoriza en la existencia de diferencias significativas en distintas regiones y conocer aquellas regiones donde existen diferencias entre los grupos.

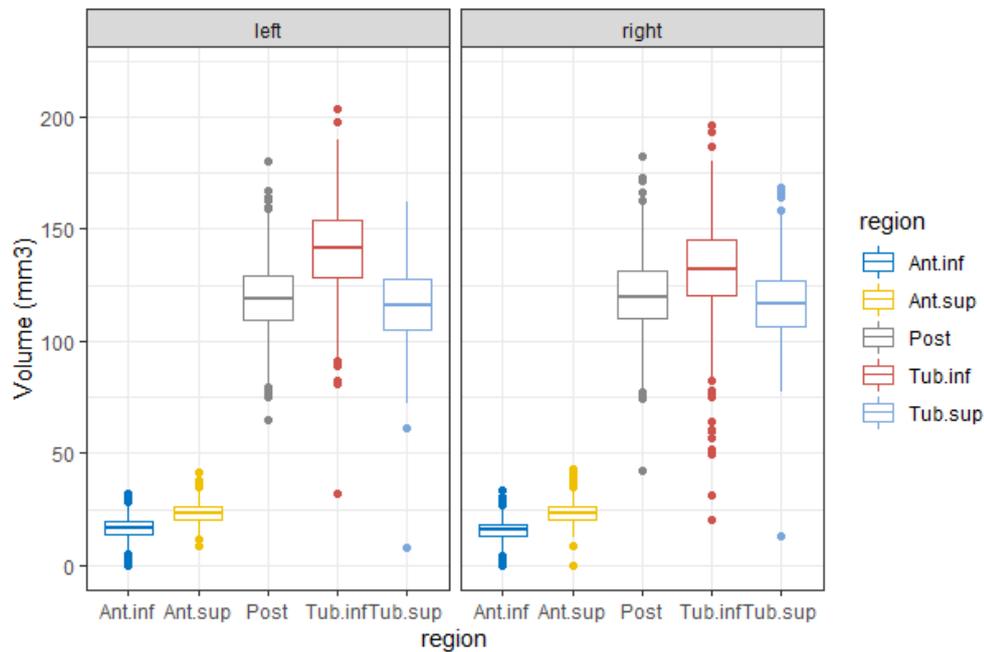
El proceso de análisis se realizó mediante el programa de análisis estadístico Rstudio (véase punto 3.2.4). Para ello se utilizaron diferentes paquetes de herramientas. Por una parte los paquetes **“ggplot2”**, **“ggpubr”** para limpiar los datos. Y por otra parte los paquetes **“lme4”**, **“lmerTest”**, **“emmeans”** para los modelos estadísticos.

### 2.2.5 Resultados

En primer lugar, la *figura 3* representa un tipo de gráfico llamado boxplot o diagrama de caja y bigotes en español, utilizado para identificar cuáles son los casos atípicos de nuestra investigación dentro de una variable numérica; comparando de esta manera la distribución de los datos primarios. Esta herramienta nos facilita la visualización de los diferentes cuartiles y de la mediana. Para obtener el gráfico se usó el programa Rstudio (véase punto 2.2.4). En primer lugar, se descargó los paquetes **“ggplot2”** y **“ggpubr”** con la función *tools*. En segundo lugar se utilizaron los siguientes comandos: **“pM = ggboxplot(dt, x="region", y="volume", ylim=c(0,220), color = "region", palette = "jco", ylab = "Volume (mm3)"); “pMM”**

**Figura 3**

*Cantidad de volumen estimada en las distintas regiones del hipotálamo en ambos hemisferios.*



*Nota.* La figura denominada *boxplot* representa la cantidad de volumen estimada en las regiones del hipotálamo (“Ant.inf”, “Ant.sup”, “Post”, “Tub.inf”, “Tub.sup”) en el hemisferio izquierdo (“left”) y el hemisferio derecho (“right”). Las *cajas*, divididas por un segmento llamado mediana permiten comprender la simetría de la distribución en función de su posición. Los dos segmentos unidos a las cajas se denominan *bigotes*, usados para determinar el límite de la detección de los *valores atípicos*, y por último éstos valores extremos se representan en forma de pequeños puntos. Realizada mediante el programa Rstudio (véase punto 2.2.4).

Una vez obtenido el diagrama podemos visualizar la existencia de valores extremos en la muestra. En este caso, estos valores se corresponden con la cantidad de volumen en las diferentes regiones del hipotálamo. Tanto en el hemisferio izquierdo (*left*) como en el hemisferio derecho (*right*) se pueden observar dichas puntuaciones, sobre todo en las regiones posteriores, tubular inferior y tubular superior en ambos hemisferios (*Figura 3*).

Teniendo en cuenta que la existencia de estos valores extremos, se procede a eliminar dichos valores con el objetivo de evitar que afecten a nuestra investigación y por ende, a nuestros resultados. Para ello se ejecutaron los siguientes comandos en el

programa estadístico Rstudio (véase punto 2.2.4): “**dt.clean = dt[!dt\$volume %in% boxplot(dt\$volume ~ dt\$region + dt\$hemi, range = 1.5, plot = FALSE)\$out,]”;** “**((uu-nrow(dt.clean))/uu)\*100**”. Finalmente un 1.23 % fue el porcentaje total de eliminación de los valores extremos.

A continuación se muestra la *Tabla 2*, que se corresponde con la tabla resumen de los resultados obtenidos en análisis de la varianza de tipo III (ANOVA multifactorial) con respecto al volumen. Realizada mediante el programa informático Excel (véase el punto 2.2.5).

Se observan resultados significativos entre la variable dependiente cantidad de volumen y las variables género (“**Gender**”) y región (“**Region**”) con una ( $p < 0.001$ ); y en la interacción grupo ansiedad y región (“**GroupAns:Region**”) con una ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 2**

*Análisis de la varianza tipo III.*

<i>Type III Analysis of Variance Table with Satterthwaite's method</i>						
	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F value	Pr (>F)
<b>Gender</b>	71980	71980	1	1059.6	630.9847	< 2e-16 ***
<b>Age</b>	3	3	1	1059.2	0.0301	0.86219
<b>GroupAns</b>	53	53	1	1058.9	0.4639	0.49593
<b>Region</b>	27640742	6910186	4	9502.4	60575.7311	< 2e-16 ***
<b>GroupAns:Region</b>	1092	273	4	9502.4	2.3937	0.04831 *

*Nota.* Esta tabla muestra el resumen del análisis de varianza tipo III con el método de Satterthwaite.

Para conocer las diferencias de volúmenes entre los grupos (*alta- baja ansiedad*) y las regiones del hipotálamo (*ant.inf, ant.sup, post, tub.inf, tub.sup*) se realizaron los contraste poshoc. Los resultados obtenidos de este análisis se muestran en la siguiente tabla resumen (*Tabla 3. Poshoc*).

**Tabla 3***Contrastes Poshoc.*

	<b>Contrast</b>	<b>Estimate</b>	<b>SE</b>	<b>df</b>	<b>z.ratio</b>	<b>p.value</b>
<b>Ant.Inf</b>	high - low	0.0504	0.572	Inf	0.088	0.9298
<b>Ant.Sup</b>	high - low	-0.0113	0.570	Inf	-0.020	0.9841
<b>Post</b>	high - low	-0.6020	0.570	Inf	-1.055	0.2912
<b>Tub.Inf</b>	high - low	-1.3258	0.570	Inf	-2.325	0.0201 *
<b>Tub.Sup</b>	high - low	0.5773	0.569	Inf	1.015	0.3099

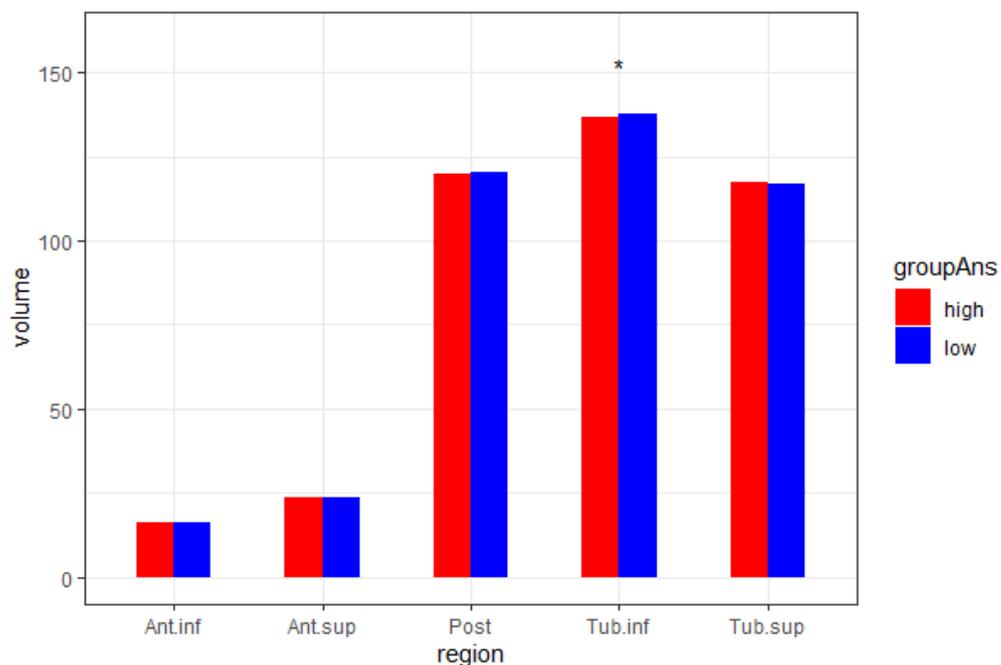
*Nota.* Esta tabla muestra el resumen de las comparaciones poshoc.

Se observa que los participantes con alta ansiedad muestran una disminución significativa de volumen ( $p < 0.05$ ) en la región tubular inferior del hipotálamo con respecto al grupo baja ansiedad. El resto de regiones no existen diferencias significativas en el volumen entre los grupos.

Tras las comparaciones individuales (poshoc) entre el grupo y la región, se realizó una gráfica (*Figura 4*) mediante el programa Rstudio.

**Figura 4**

*Diferencias en la cantidad de volumen en las regiones del hipotálamo con respecto a groupAns.*



*Nota.* El gráfico representa las diferencias que existen en la cantidad de volumen en las distintas regiones del hipotálamo (“Ant.inf”, “Ant.sup”, “Post”, “Tub.inf”, “Tub.sup”) en el grupo con alta ansiedad (“high”) y el grupo con baja ansiedad (“low”). Realizada en el programa Rstudio (véase punto 3.2.4).

Se evidencia gráficamente la existencia de diferencias de volumen entre los grupos que puntúan alto y puntúan bajo en ansiedad en la región tubular inferior del hipotálamo. No obstante, en el resto de regiones se muestra que no existen diferencias significativas en la cantidad de volumen presente entre los grupos que puntúan alto y puntúan bajo en ansiedad.

#### **4. DISCUSIÓN**

Esta investigación se llevó a cabo con el objetivo estudiar cómo la ansiedad afecta a la cantidad de volumen cerebral en las diferentes regiones del hipotálamo. El procedimiento para la realización de la investigación se puede simplificar en palabras del siguiente modo: en primer lugar, se utilizó una muestra de 1071 participantes entre los que 578 eran mujeres y 493 hombres proporcionada por la base de datos HCP. Dicha muestra a su vez, se distribuyó en función de su puntuación obtenida en la prueba “Life Function (Achenbach Adult Self-Report, Syndrome Scales and DSM-Oriented Scale)” creando un siguiente grupo denominado “alta ansiedad” y “baja ansiedad”. Mediante la Resonancia Magnética se obtuvo las medidas de la variable dependiente “cantidad de volumen” de las estructuras cerebrales señaladas con anterioridad. La variable independiente se corresponde a la ansiedad, medida a través de la prueba “Life Function”. En adición, las variables control serían: la edad, el género y el volumen total del cerebro de cada uno de los participantes.

Los resultados obtenidos en el efectuado estudio indicaron resultados significativos entre la variable dependiente cantidad de volumen y las variables independientes género y región así como en la interacción grupo ansiedad y región. Por el contrario, no existen diferencias significativas para las variables edad y grupo ansiedad (véase *tabla 2*). Por lo tanto, la cantidad de volumen en el hipotálamo únicamente varía en función género, región hipotalámica y la interacción entre el grupo ansiedad y región

Por otra parte, se encontró que específicamente el grupo “alta ansiedad” tenía una menor cantidad significativa de volumen en la región tubular inferior en comparación con el grupo “baja ansiedad” (véase *tabla 3*). Por el contrario, en el resto de regiones hipotalámicas no se evidencian diferencias notables.

En la literatura científica explorada al comienzo de este estudio se seleccionaron una serie de artículos para averiguar el conocimiento y los resultados de estudios previos relacionados con la línea de investigación expuesta.

En primer lugar, en el estudio de Fischer (2021) tenía como objetivo conocer con qué exactitud los sistemas hipotalámicos (“oxitocina”, “CRH” y “TRH”) interactuaban con las estructuras neurales implicadas en los trastornos de ansiedad. La perspectiva de este estudio es diferente al procedimiento y objetivo de la línea de investigación, puesto que en ésta se buscaba averiguar si existían diferencias de volúmenes en individuos con distintos niveles de ansiedad. Sin embargo, es relevante ampliar la visión y conocer la implicación hormonal que tiene el hipotálamo en los trastornos de ansiedad. Los resultados encontrados muestran que efectivamente la oxitocina es probable que esté implicada en los déficits cognitivos y conductuales relacionados con el TAS. Además que las alteraciones en los marcadores periféricos del eje HPA en individuos con TP y TAG, producen fallos en funcionamiento sistema central de CRH. También es probable que la integridad del eje HPT esté comprometida en el TP. De este modo, se concluye que los sistemas de oxitocina, CRH y TRH son fundamentales en la fisiopatología de estos trastornos. A pesar de utilizar aproximaciones y una metodología distinta, en ambos estudios se coincide que el hipotálamo está implicado en la regulación de la ansiedad en el organismo. Por un lado, el estudio de Fischer (2021) confirma que los sistemas neurales hipotalámicos son elementales para las funciones del organismo y sus posibles alteraciones con respecto a los niveles altos de ansiedad. Por otro lado, en esta investigación se estudió en qué región hipotalámica existen diferencias volumétricas respecto a grupos con “alta ansiedad” y “baja ansiedad”. Concordando que los altos niveles de ansiedad afectan fisiológicamente al organismo.

En segundo lugar, en el estudio de Terlevic et al. (2013) investigaron las alteraciones estructurales examinando los volúmenes hipotalámicos en pacientes con TAG o EP y un grupo control. Si se retrocede al estudio de (Fischer, 2021) se sabe que el hipotálamo está implicado en el aspecto endocrino de la ansiedad, que se relaciona a su vez con una alteración en el eje HPA. Como similitud a la exploración de esta

investigación se miden los volúmenes hipotalámicos en relación algunos tipos de trastornos de ansiedad, por lo que se acerca al objetivo inicial marcado. Los resultados de este estudio indicaron que el volumen del hipotálamo disminuyó significativamente en ambos hemisferios en los pacientes con TAG con respecto al grupo control. Mientras que en los pacientes con EP no hubieron diferencias significativas. Los resultados obtenidos en este estudio se asemejan al hallazgo, puesto que se confirma que los participantes con altos niveles de ansiedad tenían una menor cantidad de volumen respecto a los participantes con bajos niveles de ansiedad en una región concreta del hipotálamo.

En tercer lugar, en el estudio Arenas, y Puigcerver (2009) se pretendía conocer las diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad desde una aproximación psicobiológica. A diferencia de la investigación llevada a cabo, este estudio se centró en analizar las diferencias de género en pacientes con trastornos de ansiedad. Los resultados muestran que en cuanto a las diferencias sexuales en los trastornos de ansiedad el estudio reafirma que en todas las patologías recogidas en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales “DSM-IV-TR” sobre los trastornos de ansiedad afectan en mayor proporción a las mujeres. Los múltiples estudios epidemiológicos reflejan que tales diferencias surgen en la adolescencia y no desaparecen hasta la menopausia de la mujer, por lo que las hormonas sexuales son determinantes en la etiología y manifestaciones clínicas de este tipo de patologías (Altemus, 2009; Horst et al., 2009, citado en Arenas y Puigcerver, 2009). Además, recoge que las hormonas del eje HPA influyen en los trastornos de ansiedad, siendo plausible inclusive que las interacciones entre los esteroides gonadales y el eje HPA ayuden a incrementar esta prevalencia en mujeres (Young et. al, 2008, citado en Arenas y Puigcerver, 2009). Los resultados obtenidos en estudio reflejan similitud con la investigación llevada a cabo. Puesto que el género también es un factor notable, ya que se encontró que la cantidad de volumen en hipotálamo variaba en función del género de los participantes.

Resulta necesario decir que hay resultados en común entre nuestra investigación y los diferentes estudios analizados. Estos son: por una parte, en los estudios de Fischer (2021) y Terlevic et al. (2013) se replica que el hipotálamo tiene una participación directa en la regulación de la ansiedad en el organismo. Por otra parte, en el estudio de Arenas y Puigcerver (2009) el género es un factor significativo respecto a los trastornos de ansiedad, sin embargo, en nuestra investigación el género resultó significativo con respecto al volumen hipotalámico. Por lo tanto, sería adecuado seguir investigando

concretamente la participación del género en la ansiedad así como la relación entre hipotálamo y género.

Desde la perspectiva general planteada en este estudio, la ansiedad es un problema sanitario emergente que requiere una proliferación de estudios para conocer cómo afecta tanto de manera general, como de manera específica a las personas en los diferentes contextos. Además, sería adecuado investigarla desde distintos enfoques para tener un mayor conocimiento que permita posteriormente, planificar los planes de prevención o los tratamientos de una manera más específica con el fin de que se pueda detener el frenético auge de este tipo de trastorno y mejorar la vida de las personas.

En este caso, el objetivo general de la investigación llevada a cabo consistió en estudiar este fenómeno desde una perspectiva neuropsicológica, que se basaba en analizar de forma general a la ansiedad y, a sus posibles consecuencias en la bioquímica del cerebro humano. Expresado en otras palabras, se trató en investigar cómo afecta la ansiedad al volumen de la estructura hipotalámica del cerebro en la población adulta joven para comprender el funcionamiento del hipotálamo respecto a la ansiedad. Se busca principalmente un acercamiento a un mayor conocimiento específico sobre una de las posibles funciones del hipotálamo. El planteamiento de este objetivo se vio motivado por la importancia que ha cobrado la ansiedad como problema psicológico para la población, sobre todo la población joven. Es por ello que en relación a la problemática expuesta se realiza el siguiente planteamiento: ¿La ansiedad en si misma produce cambios a nivel cerebral? Para comprobarlo se utilizó como medida el volumen cerebral. Posteriormente, como novedad se estudió el hipotálamo debido a su importancia en la regulación de las emociones en el organismo. Por lo tanto, las siguientes preguntas a resolver fueron: ¿Los niveles altos de ansiedad modifican el volumen cerebral en el hipotálamo? y existiesen diferencias significativas ¿Esos cambios de volumen son proporcionales en todas las regiones de la estructura hipotalámica? A modo de síntesis de los resultados, los niveles altos de ansiedad si modifican el volumen del hipotálamo pero no es conforme a todas las regiones hipotalámicas.

Sin embargo, una limitación de este estudio podría estar causada por el origen de las diferencias de volumen encontradas. Al utilizar una base de datos, se desconoce si las personas han estado expuesta al mismo tipo de estresores o condiciones de vida. Además, se desconoce el periodo de tiempo que los participantes con alta ansiedad llevan padeciéndola, lo que genera dudas si las diferencias de volumen en el hipotálamo

pacientes con alta ansiedad se debe a la ansiedad en sí misma o características externas de los individuos como el tipo de estresor o la prolongación de la enfermedad.

## **5. CONCLUSIÓN**

A modo de cierre, el principal punto a tratar en esta investigación consistió en descubrir como la ansiedad afectaba a las estructuras hipotalámicas de nuestro cerebro midiendo el volumen cerebral estimado. En suma, en otro de los puntos se trató de averiguar si esta afección era proporcional a cada una de las regiones que componen el hipotálamo. Los resultados demostraron diferencias significativas de volumen en la región tubular inferior en los participantes con altos niveles de ansiedad, descartando por tanto, diferencias de género. Englobando los datos obtenidos en el estudio se puede inferir que el hipotálamo es un órgano endocrino con un papel relevante en la regulación de los niveles ansiedad en nuestro organismo.

Las tasas de ansiedad están creciendo exponencialmente en los últimos años, viéndose agravados por la pandemia mundial. Sin embargo, este virus solo ha puesto en el punto de vista a uno de los problemas psicológicos más comunes en la población a nivel global. La reciente situación de incertidumbre constante ha demostrado que generalmente las personas no saben manejar correctamente las emociones, dejando al descubierto una segunda crisis sanitaria. Aquella relacionada con la salud mental. Esta sobrecarga emocional acumulada está provocando un aumento de casos de personas cada vez más jóvenes con ataques de ansiedad en las urgencias hospitalarias. La falta de concienciación y la escasez de recursos disponibles para combatirla, suponen por otro lado, un aumento de la prevalencia de trastornos de ansiedad y un creciente malestar generacional.

Se necesitan estudios que continúen explorando qué estructuras cerebrales se relacionan con la ansiedad para determinar tanto los factores externos como los factores internos que la precipitan, así como conocer las consecuencias a distintos niveles que tiene sobre la población desde las primeras etapas de vida. Además, es necesario el desarrollo de más instrumentos que puedan explorar anatómicamente con mayor precisión las funciones que cumple el hipotálamo.

En última instancia un aumento en la literatura científica sobre este tema supondría una mejora en la calidad de la vida de las personas que la padecen, así como un mayor conocimiento sobre prevención y tratamiento de la misma.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achenbach, T.M., Rescorla, L.A. (2003). Manual for the ASEBA Adult Forms & Profiles. Research Center for Children, Youth & Families. Universidad de Vermont, Burlington.

American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

Arenas, M. C., y Puigcerver, A. (2009). Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad: una aproximación psicobiológica. *Escritos de Psicología* (internet), 3(1), 20-29.

Bao, AM, Meynen, G. y Swaab, DF (2008). El sistema de estrés en la depresión y la neurodegeneración: enfoque en el hipotálamo humano. *Revisiones de investigaciones cerebrales*, 57 (2), 531-553.

Becerra-García, A. M., Madalena, A. C., Estanislau, C., Rodríguez-Rico, J. L., Dias, H., Bassi, A., ... y Morato, S. (2007). ANSIEDAD Y MIEDO: SU VALOR ADAPTATIVO Y MALADAPTACIONES. *Revista Latinoamericana de psicología*, 39(1), 75-81.

Cartwright-Hatton, S., McNicol, K. y Doubleday, E. (2006). Ansiedad en una población desatendida: Prevalencia de trastornos de ansiedad en niños preadolescentes. *Revisión de psicología clínica*, 26 (7), 817-833.

Castro Quito, D. A. (2019). *Identificar sintomatología clínica a través del ASR de Achenbach y el SCL 90-R en personas privadas de la libertad en los pabellones de mediana y mínima seguridad del Centro de Rehabilitación Social de Turi de la ciudad de Cuenca según los años de reclusión* (Bachelor's thesis, Universidad del Azuay).

De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, 6(6), 463-475.

De Vries, LP, van de Weijer, MP, Ligthart, L. *et al.* (2020). A Comparison of the ASEBA Adult Self Report (ASR) and the Brief Problem Monitor (BPM/18-59). *Comportamiento Gent* 50, 363-373.

Etkin, A. (2009). Neuroanatomía funcional de la ansiedad: una perspectiva del circuito neural. *Neurobiología conductual de la ansiedad y su tratamiento*. 251-277.

Fischer, S., y Ehlert, U. (2018). Hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depression and anxiety*, 35(1), 98-110.

Fischer, S. (2021). The hypothalamus in anxiety disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 180, 149-160.

Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimagen*, 62 (2), 774-781.

Frankiensztajn, L. M., Elliot, E., y Koren, O. (2020). The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 62, 76-82.

FreeSurferWiki (2020). Recuperado de: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>

- Frodl, T., y O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of disease*, 52, 24-37.
- González, L. O. P. (2007). Microsoft Excel: una herramienta para la investigación. *MediSur*, 4(3), 68-71.
- Orellana, A. (2016). Formacion de Imagenes por Resonancia Magnetica. *Facultad de Ingenieria, Universidad Politécnica Salesiana, Cuenca-Ecuador*.
- Spitzer, M., Wildenhain, J., Rappsilber, J. et al. (2014). BoxPlotR: web tool for generation of box plots. *Métodos nacionales* 11, 121–122.
- Ildelfonso, B. C. (2017). Generalidades de la neurobiología de la ansiedad. *Revista electrónica de psicología Iztacala*, 20(1), 239-251.
- Juruena, M. F., Eror, F., Cleare, A. J., y Young, A. H. (2020). The role of early life stress in HPA axis and anxiety. *Anxiety Disorders*, 141-153.
- Khesht-Masjedi, M. F., Shokrgozar, S., Abdollahi, E., Habibi, B., Asghari, T., Ofoghi, R. S., y Pazhooman, S. (2019). The relationship between gender, age, anxiety, depression, and academic achievement among teenagers. *Journal of family medicine and primary care*, 8(3), 799.
- Pop, MG, Crivii, C. y Opincariu, I. (2018). Anatomía y función del hipotálamo. En *Hipotálamo en salud y enfermedades*. IntechOpen.
- Santomauro, D. F., Herrera, A. M. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., ... y Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700-1712.
- Sierra, J. C., Ortega, V., y Zubeidat, I. (2003). Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. *Revista mal-estar e subjetividade*, 3(1), 10-59.
- Summers, D. (2003). Harvard Whole Brain Atlas: [www. med. harvard. edu/AANLIB/home. html](http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(3), 288-288.
- Tanaka, M., Yoshida, M., Emoto, H., y Ishii, H. (2000). Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *European journal of pharmacology*, 405(1-3), 397-406.
- Terlevic, R. *et al.* (2013). Decreased hypothalamus volumes in generalized anxiety disorder but not in panic disorder. *Journal of Affective Disorders* 146(3), 390-394.
- World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates* (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.
- Xiao, Pengcheng. (2015). A Modeling Study in the Regulation of Stress on Neuronal Plasticity.