

Cambios en la actividad cerebral asociados a la terapia de exposición cognitivo-conductual para fobias específicas: búsqueda de los mecanismos subyacentes

Conrado Viña, Manuel Herrero, Francisco Rivero, Yolanda Álvarez-Pérez, Ascensión Fumero, Juan M. Bethencourt, Carmen Pitti, Wenceslao Peñate

Introducción. La evidencia disponible recoge resultados consistentes sobre cambios cerebrales morfológicos y funcionales producidos por el tratamiento psicológico. La terapia cognitivo-conductual (TCC) de exposición es actualmente el tratamiento psicológico más eficaz para las fobias.

Objetivos. Explorar los cambios cerebrales y autoinformados en pacientes con fobias específicas a animales pequeños sometidos a un programa de TCC de exposición y comprobar si el programa consiguió que estos pacientes procesaran los estímulos temidos de manera similar a las personas no fóbicas.

Sujetos y métodos. La muestra estuvo compuesta por 32 adultos, de los que 16 (5 hombres y 11 mujeres; edad media: 38,08 años) tenían un diagnóstico de fobia específica a animales pequeños y 16 (4 hombres y 12 mujeres; edad media: 21,81 años) no tenían dicho diagnóstico. Se utilizó un diseño univariado de tratamiento antes-después. Las puntuaciones del grupo sin fobia en autoinformes y activación cerebral se compararon con las puntuaciones del grupo con fobia posteriores al tratamiento.

Resultados. Los datos muestran cambios significativos en la actividad cerebral y mejoras en las medidas autoinformadas debido a la aplicación de la TCC a la fobia específica. Tras recibir TCC, los participantes mostraron una mayor activación en puntos del precúneo. Además, comparado con los participantes sin fobia, los pacientes fóbicos mantenían las respuestas defensivas y de miedo ante los estímulos fóbicos.

Conclusiones. El precúneo parece ser un regulador que reorganiza el procesamiento de los estímulos fóbicos. Puede implicar que la TCC de exposición, además, activa mecanismos de aceptación, autoconciencia y autoeficacia.

Palabras clave. Fobia específica. Imágenes de resonancia magnética funcional. Lóbulo parietal. Precúneo. Terapia cognitivo-conductual. Terapia de exposición.

Introducción

Está ampliamente aceptado que los tratamientos psicológicos pueden producir cambios en los patrones de comportamiento, los sistemas de creencias y la regulación emocional de los seres humanos. La terapia cognitivo-conductual (TCC) es actualmente el tratamiento psicológico más eficaz para los trastornos de ansiedad y fobias, y la exposición a estímulos temidos es un componente esencial para la eficacia de la TCC [1-3]. Existen varias aproximaciones que explican las razones de la eficacia de la TCC, que incluyen exposición [4], aunque existen dos modelos que parecen tener mayor apoyo empírico: el del procesamiento emocional del miedo y el del aprendizaje inhibitorio. En el modelo de procesamiento emocional del miedo [5-7], se sugiere que el estímulo temido perderá (parcialmente) su repre-

sentación mental peligrosa con la exposición repetitiva, cambiando el significado cognitivo de los estímulos temidos. Sin embargo, en el modelo de aprendizaje inhibitorio [8,9], se propone que la asociación original aprendida durante la adquisición del miedo no se borra con nuevas exposiciones al estímulo temido, sino que se adquiere una nueva respuesta (inhibitoria). Esto implica, entre otras cosas, diferencias en el procesamiento de los estímulos, y estas diferencias deben asociarse con cambios en la actividad cerebral concomitante, lo que supone cambios funcionales en las áreas cerebrales que participan en el procesamiento de los estímulos temidos [10-12].

Se espera que esos mecanismos impliquen cambios concomitantes en la estructura y el funcionamiento del cerebro. En la última década, se han realizado más de 500 estudios de neuroimagen para ana-

Facultad de Psicología; Universidad de La Laguna (C. Viña, M. Herrero, F. Rivero, A. Fumero, J.M. Bethencourt, W. Peñate). Servicio de Evaluación y Planificación; Gobierno de Canarias (Y. Álvarez-Pérez). Dirección General de Salud Pública; Gobierno de Canarias (C. Pitti). Tenerife, España.

Correspondencia:

Dra. Ascensión Fumero. Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Ciencias de la Salud- Sección Psicología. Campus de Guajara. Universidad de La Laguna. E-38200 La Laguna (Tenerife).

E-mail:

afumero@ull.es

Financiación:

Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España (proyectos PSI2013-42912-R y PSI2017-83222-R).

Aceptado tras revisión externa:

30.10.20.

Cómo citar este artículo:

Viña C, Herrero M, Rivero F, Álvarez-Pérez Y, Fumero A, Bethencourt JM, et al. Cambios en la actividad cerebral asociados a la terapia de exposición cognitivo-conductual para fobias específicas: búsqueda de los mecanismos subyacentes. Rev Neurol 2020; 71: 391-8. doi: 10.33588/rn.7111.2019487.

English version available at www.neurologia.com

© 2020 Revista de Neurología

lizar las bases neuronales de las emociones y la regulación emocional [13], que proporcionan pruebas consistentes de cómo los cambios producidos por el tratamiento psicológico también implican cambios morfológicos y funcionales del cerebro [14-17]. Las técnicas de neuroimagen son un recurso objetivo para medir la eficacia de la psicoterapia y aumentar la comprensión de los mecanismos psicoterapéuticos implicados en dicha eficacia [16-21].

La resonancia magnética funcional (RMf) ha mostrado diferencias en la actividad cerebral entre individuos fóbicos y no fóbicos en el procesamiento de los estímulos temidos, y también diferencias entre los diferentes tipos de fobias [22-28]. En concreto, estos estudios coinciden en la importancia de estructuras como la ínsula, la amígdala, el globo pálido, la corteza frontal, el tálamo y el hipocampo, entre otras. De manera significativa, estos hallazgos son congruentes con la propuesta de una red funcional de doble vía en el procesamiento de los estímulos temidos: una ruta inconsciente, que une directamente el tálamo con la amígdala, y una ruta consciente, que involucra tálamo-corteza sensorial y de asociación-corteza entorrinal, y corteza-hipocampo-subículo-amígdala [24,29-31].

En revisiones sistemáticas se han señalado los cambios cerebrales que se producen en diversos trastornos mentales y tratamientos psicológicos [16,21]. Estos resultados apoyan el papel de la ínsula, la amígdala, la corteza medial prefrontal y el giro cingular anterior en la adquisición y expresión de miedos, y la eficacia de la TCC en el tratamiento de fobias mediante técnicas de neuroimagen [22-26]. Según estos datos, para los trastornos de ansiedad, se ha identificado un modelo de eficacia de la psicoterapia de doble proceso. A grandes rasgos, este modelo señala que la eficacia del tratamiento psicológico implica una disminución de la activación de las áreas límbicas, mientras que la actividad de las áreas de control prefrontal se incrementa [32]. En general, este proceso dual se ha observado en varios estudios, pero también se han detectado algunas incoherencias, especialmente relacionadas con el aumento de la activación prefrontal. Por otra parte, se ha encontrado una activación del precúneo en la fase de postratamiento [33].

Dado que aún persisten esas incoherencias, este estudio se realizó utilizando la resonancia magnética funcional para proporcionar apoyo empírico a los cambios en la actividad cerebral debido a la aplicación de la TCC con exposición a fobias específicas. Los objetivos principales fueron evaluar el cerebro y los cambios autoinformados en pacientes con fobias específicas a pequeños animales que se

habían sometido a un programa de TCC de exposición y determinar si esos cambios estaban asociados a cambios funcionales del cerebro. Por último, pretendíamos explorar si la TCC efectiva hizo que los pacientes fóbicos procesaran los estímulos temidos de forma similar a los individuos no fóbicos.

Sujetos y métodos

Participantes

La muestra constaba de 32 adultos, de los cuales 16 (5 hombres y 11 mujeres) tenían fobia específica a los pequeños animales (es decir, arañas, cucarachas y lagartos) y 16 (4 hombres y 12 mujeres) no tenían fobias. Dado que no existe un estándar de muestra para los estudios experimentales de RMf para los trastornos mentales, este trabajo utiliza un tamaño de muestra similar al de los estudios experimentales sobre fobias específicas [11,24,34,35]. La edad media del grupo fóbico fue de $38,08 \pm 11,55$ años y la de los individuos sin fobia fue de $21,81 \pm 5,19$ años. Hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la edad ($t = 5,39; p < 0,001$). Para ser incluido en el grupo de fóbicos debían cumplirse los siguientes criterios: ser un adulto con fobia a los animales pequeños; la fobia era el trastorno psicológico primario y no se explicaba por otra condición de salud o psicológica; no recibían ningún tratamiento para la fobia; eran diestros con una visión normal; y no tenían ningún impedimento para someterse a una sesión de resonancia magnética.

Instrumentos

La entrevista diagnóstica internacional compuesta, versión 2.1 [36], es una entrevista estructurada para el diagnóstico de los principales trastornos mentales según los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a revisión [37]. Se seleccionaron elementos/preguntas relacionados con la fobia específica, la fobia social, la agorafobia y los ataques de pánico para corroborar el diagnóstico fóbico. Además, para verificar los criterios de inclusión en los participantes, se hizo una entrevista semiestructurada sobre cada criterio específico. Se incluyó a los participantes a los que se les había diagnosticado un tipo específico de fobia a los animales (es decir, cucarachas, lagartos y arañas) [37].

La escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A) [38] es una escala de calificación para los clínicos que evalúa la gravedad de la ansiedad de los pacientes

en 14 áreas con una escala de 5 puntos. Es una escala bien establecida, con propiedades psicométricas adecuadas, en particular en lo que respecta a la fiabilidad interjueces, ya que los coeficientes de correlación intraclase van de 0,74 a 0,96 [39]. Se requería una puntuación de 14 o más en esta escala en los participantes fóbicos.

El inventario de ansiedad situación-respuesta (S-R) [40] es una prueba de 14 elementos, en una escala Likert de 5 puntos, que evalúa los síntomas más frecuentes (es decir, fisiológicos, cognitivos y conductuales) asociados a un estímulo ansioso. El estímulo fóbico objetivo se señaló antes de la respuesta del participante. Este instrumento tiene una alta consistencia interna ($\alpha = 0,95$) [40].

El inventario de preferencia manual de Edimburgo [41] se utilizó para determinar que los participantes eran diestros.

El dispositivo de resonancia magnética utilizado fue un GE Signa Excite HD de 3 T. Debido a que los participantes fóbicos componían la muestra y podían sentir una incomodidad especial dentro de la máquina, el tiempo de la sesión de RMf se redujo usando un método de calibración ASSET. Este método para acelerar la adquisición de datos de imágenes de resonancia magnética, en la fase de codificación, se ha hecho a través de la técnica de imágenes paralelas, que funciona adquiriendo una cantidad reducida de datos del espacio k .

Diseño

Utilizamos un diseño univariado de tratamiento antes y después en los participantes con fobia. Los resultados del cuestionario y la imagen cerebral del grupo no fóbico se compararon con el tratamiento posterior del grupo fóbico.

Se eligió un diseño de bloques para presentar los estímulos en el dispositivo de resonancia magnética. Las sesiones de la RMf duraron alrededor de 10 minutos por participante. A cada participante se le presentaron aleatoriamente y de forma alterna 16 bloques de 20 segundos con imágenes del animal al que tenía fobia y 16 bloques de imágenes de bolas de madera como estimulación neutra. Todas las imágenes tenían un fondo blanco idéntico. Los participantes fueron expuestos a estímulos fóbicos y neutros con un vídeo estereoscópico en 3D con gafas digitales 3D VisualStim compatibles con la resonancia magnética (tarjeta gráfica: GeForce 8600GT).

El programa de tratamiento destinado a eliminar la fobia específica a los pequeños animales se estructuró en ocho sesiones y se basó en tratamientos eficaces justificados por las pruebas del grupo de

trabajo de la división 12 de la American Psychological Association [2]. Este programa incluía actividades de psicoeducación, desactivación fisiológica, reestructuración cognitiva, exposición y prevención de recaídas. En la parte psicoeducativa, se explicó la perspectiva cognitivo-conductual de la fobia y se instruyó a los pacientes sobre los principios de asociación (es decir, el condicionamiento clásico), la influencia de las consecuencias en la conducta (es decir, el condicionamiento operante), la observación (es decir, el aprendizaje vicario) y los pensamientos (es decir, la cognición). También fueron entrenados en el manejo de las unidades subjetivas de activación.

A los pacientes se les explicó por qué se utilizaba cada uno de los otros elementos del programa, como la respiración (para controlar las respuestas fisiológicas excesivas), la reestructuración cognitiva (se trataron las siete distorsiones cognitivas más relevantes en las fobias) y la exposición guiada por el terapeuta a imágenes de video de pequeños animales (animando a los pacientes a someterse a una exposición en vivo en el período entre sesiones), insistiendo en que los pacientes debían seguir centrando su atención en ellos. En las dos últimas sesiones se abordó la prevención de recaídas. Los terapeutas eran estudiantes de psicología de posgrado que habían sido entrenados en la aplicación homogénea del programa.

Procedimiento

Los participantes fóbicos se reclutaron de abril a julio de 2017 a través de diferentes medios de comunicación (páginas web, folletos, radio, televisión y periódicos locales). Específicamente, se invitó a las personas con fobia a los pequeños animales a participar en un estudio de RMf. Los participantes recibirían un tratamiento psicológico de ocho sesiones para fobias específicas, después de su colaboración. Previamente, los participantes firmaban el protocolo de consentimiento informado. Todos los participantes tenían un diagnóstico de fobia específica (de acuerdo con los resultados de los cuestionarios), corroborado por la entrevista semiestructurada. Sólo se excluyó a los participantes con dispositivos metálicos fijos, como los implantes, debido a su interferencia con la recopilación de datos de la RMf. Los participantes no fóbicos fueron reclutados de manera similar entre los estudiantes universitarios. Los participantes obtuvieron créditos de curso por su participación. Se evaluó a los participantes sin fobia para asegurarse de que no cumplieran los criterios de un trastorno fóbico.

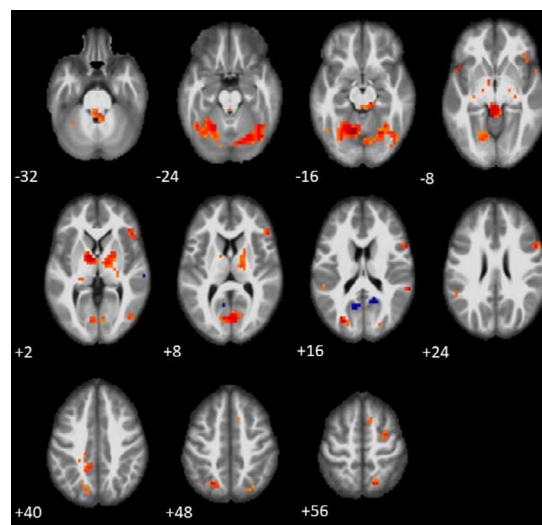
Tabla 1. Diferencias en la actividad cerebral entre pre- y postratamiento en el grupo fóxico.

	Región	k	t	x	y	z
Pre > post	Cerebelo 6 I	160	7,04	-14	-60	-14
	Fusiforme I	160	5,06	-34	-64	-18
	Tálamo I	36	6,06	-10	-4	2
	Vermis cerebelar (3)	58	5,85	-2	-36	-6
	Vermis cerebelar (10)	58	4,32	2	-44	-30
	Cerebelo 6 D	123	5,83	22	-68	-18
	Fusiforme D	123	5,02	38	-56	-22
	Occipital inferior D	123	4,98	42	-80	-10
	Giro calcarino I	50	5,63	2	-76	10
	Occipital medio I	9	5,54	-26	-80	18
	Parietal superior I	27	5,31	-26	-64	50
	Frontal inferior orbital 2 D	25	5,23	38	24	-10
	Frontal inferior opercular D	16	4,86	54	12	26
	Parietal superior D	13	0,48	14	-68	54
	Tálamo D	69	4,67	22	-20	6
	Pálido D	69	4,62	18	0	2
	Frontal superior 2 D	8	4,46	30	-4	58
	Precúneo I	10	4,45	-14	-44	42
	Occipital medio D	9	4,24	42	-76	2
	Tálamo I	7	4,17	-22	-28	-2
Supramarginal I	9	4,15	-54	-44	26	
Área motora suplementaria D	9	4,13	10	16	62	
Post > pre	Precúneo I	12	4,67	-10	-60	14
	Precúneo D	7	4,53	14	-56	18

D: derecho; I: izquierdo. $p < 0,001$ no corregido.

Resonancia magnética funcional y análisis de datos

Las medidas psicológicas se compararon utilizando análisis del estadístico t . Teniendo en cuenta la propuesta de reducir los umbrales del valor p [42], se

Figura 1. Diferencias pre y postratamiento en la actividad cerebral durante la estimulación fóbrica en el grupo de pacientes con fobia: pre > post (rojo) frente a post > pre (azul).

eligió un nivel de significación estadística $p < 0,001$ para todos los análisis. Las imágenes cerebrales se analizaron utilizando el programa de mapeo paramétrico estadístico (SPM 12). Las imágenes se renderizaron y ajustaron a la plantilla cerebral estándar del Instituto Neurológico de Montreal.

En cuanto a los análisis estadísticos específicos, se realizó un estudio de todo el cerebro con efectos aleatorios jerárquicos como modelo lineal general. Las diferencias intra e intergrupales se probaron con análisis de prueba t , utilizando el programa estadístico SPSS. La edad se introdujo como covariable, dado que había una diferencia significativa en esta variable entre los grupos fóxicos y no fóxicos. Para un tamaño de vóxel de $4 \times 4 \times 4$ mm, las activaciones seleccionadas fueron iguales o mayores que un tamaño de grupo de tres ($k \geq 3$, es decir, un volumen de activación de 192 mm^3). Una vez más, se consideró un nivel $p < 0,001$ no corregido para eliminar los resultados falsos positivos.

Resultados

Las escalas de autoinforme que evalúan la ansiedad específica asociada con los pequeños animales del grupo fóxico antes (S-R, media: $38,38 \pm 6,72$; HAM-A, media: $16,47 \pm 9,22$) y después del tratamiento (S-R, media: $18,85 \pm 6,7$; HAM-A, media: $4,17 \pm 2,58$) al-

Figura 2. Diferencias postratamiento en la actividad cerebral durante la estimulación fóbica entre el grupo de pacientes con fobia y el grupo control sin fobia: fóbicos > control (rojo) frente a control > fóbicos (azul).

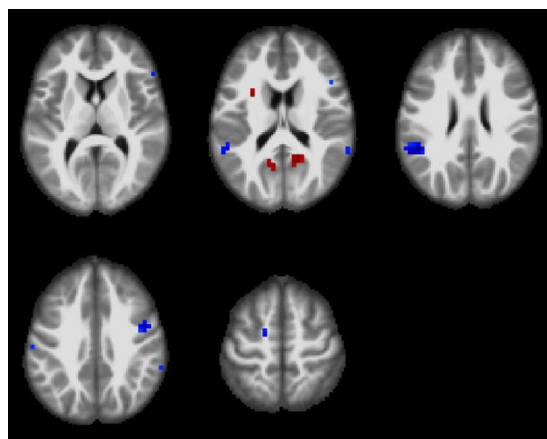


Tabla II. Diferencias en la actividad cerebral durante la estimulación fóbica en la fase posterior al tratamiento entre el grupo fóbico y el grupo control (ordenadas según el valor t).

	Región	k	t	x	y	z
Fóbico > control	Precúneo D	10	3,97	14	-52	18
	Precúneo I	9	3,80	-10	-64	22
	Ínsula I	3	3,72	-30	8	18
Control > fóbico	Giro temporal superior I	32	5,82	-50	-44	26
	Giro precentral D	9	5,39	46	0	38
	Frontal superior 2 I	3	3,82	-18	-8	58
	GFI (<i>pars triangularis</i>) D	3	3,64	50	24	14
	Giro temporal superior D	6	3,64	62	-44	18

D: derecho; I: izquierdo; GFI: giro frontal inferior. $p < 0,001$ no corregido.

canzaron una significación estadística con un tamaño del efecto grande (S-R, $t_{(30)} = 7,92$; $p < 0,001$; $d = 2,91$. HAM-A, $t_{(30)} = 5,31$; $p < 0,001$; $d = 1,82$). Las puntuaciones de ansiedad fóbica de los pacientes con una fobia específica habían disminuido significativamente después del tratamiento.

Las comparaciones entre las condiciones previas y posteriores del grupo de tratamiento fóbico en la RMf muestran una disminución significativa de la actividad cerebral (Tabla I). Por contra, se observó una activación significativamente mayor después del tratamiento en el precúneo derecho e izquierdo. Estos cambios pueden apreciarse en la figura 1.

En la comparación entre participantes con fobia (S-R, media: $18,85 \pm 6,7$; HAM-A, media: $4,17 \pm 2,58$) y sin fobia (S-R, media: $8,31 \pm 4,91$; HAM-A, media: $1,19 \pm 1,38$) después del tratamiento, el grupo fóbico muestra puntuaciones significativamente más altas en las dos medidas de autoinforme con tamaño del efecto grande (S-R, $t_{(30)} = 5,08$; $p < 0,001$; $d = 1,79$. HAM-A, $t_{(30)} = 4,07$; $p < 0,001$; $d = 1,44$).

Las comparaciones de la RMf entre los grupos fóbicos y no fóbicos después del tratamiento muestran que el grupo fóbico tenía una activación cerebral significativamente mayor en el precúneo y la ínsula (Tabla II). Las diferencias entre los grupos se pueden observar en la figura 2.

Discusión

Este estudio proporciona evidencia de que la aplica-

ción de una TCC puede inducir cambios en la actividad cerebral de los individuos con fobia a los animales pequeños. El resultado de la comparación de las medidas antes y después del tratamiento en el grupo con fobia mostró una menor activación en múltiples puntos del cerebro y el cerebelo después del tratamiento. Hubo una disminución de la actividad en el tálamo, lo que es consistente con resultados anteriores [43], que encontraron una reducción de la actividad en las áreas límbicas y paralímbicas debido a la TCC. Estos datos apoyan la importancia de la conectividad de los circuitos (para)límbicos en la desregulación emocional de las formas patológicas del miedo [25].

Los resultados de la RMf mostraron que, con fóbicos a las arañas antes de la TCC, el estado transitorio de miedo fue desencadenado por la activación fobógena, mientras que la activación parahipocámpica reflejaba una reactivación automática de la memoria contextual de miedo que conducía al desarrollo de la conducta de evitación y al mantenimiento de la fobia a las arañas. Después de completar con éxito la TCC, no se encontró ninguna activación significativa en la corteza prefrontal lateral y en el giro parahipocámpico [15]. Se puede interpretar que la regulación voluntaria existente (aunque ineficaz) antes de la terapia desaparece en el postratamiento, ya que deja de ser necesaria. El aumento de la activación en la ínsula y la corteza cingulada anterior se asocia con la fobia específica, mientras que una atenuación de estas respuestas cerebrales se correlaciona con una intervención terapéutica exitosa [11].

Esto permitiría asumir que la reducción de la angustia interoceptiva después de la terapia se debe a la reducción de la ansiedad somática y puede sugerir una menor necesidad de regulación de la corteza cingulada anterior. No obstante, estos datos se acercan más a los estudios que no encuentran el proceso dual como consecuencia de los efectos de la psicoterapia (una disminución de la activación de las áreas emocionales límbicas y una activación creciente de las áreas regulatorias prefrontales), como se ha propuesto [32].

Curiosamente, se observó una mayor activación en el precúneo en los participantes después de recibir TCC, tal como se ha observado en estudios anteriores [33]. Esta estructura y la ínsula izquierda también mostraron una mayor activación en el grupo fóbico después del tratamiento en comparación con el grupo de control no fóbico. El precúneo se ha relacionado con la memoria episódica, el procesamiento visuoespacial, la reflexión y autoconciencia, y la respuesta a los estímulos emocionales [44, 45]. Se ha encontrado que el volumen de materia gris en la parte posterior del precúneo se correlacionaba positivamente con la autoeficacia, y se ha sugerido que las experiencias exitosas que contribuyen a la autoeficacia también modifican la anatomía del precúneo [46]. Nuestros resultados son coherentes con esto, ya que es lógico esperar que las personas que han superado su fobia hayan aumentado sus niveles de autoeficacia con respecto a su problema y, por lo tanto, hayan incrementado la actividad del precúneo. Esto es coherente, además, con la importancia que se atribuye al papel que desempeña el precúneo en las autoatribuciones [47].

En cambio, se observó una menor activación del giro calcarino en el grupo fóbico después del tratamiento, lo que implica una menor actividad funcional del área visual primaria. Esta menor activación puede indicar una reducción del escrutinio visual del estímulo fóbico como efecto de la TCC. Además, las respuestas hemodinámicas del grupo fóbico y del grupo de control no fóbico cuando se enfrentaron a los estímulos fóbicos fueron diferentes. A este respecto, no se apoyó el concepto de valentía, sino que, en su lugar, se propuso el concepto de persistencia a pesar del miedo [48]. Este concepto, como un constructo más fructífero en la explicación de la superación de las fobias, se define como el mantenimiento del comportamiento a pesar del sentimiento subjetivo de miedo. Aunque el programa de tratamiento no fue diseñado con el objetivo específico de aumentar la persistencia a pesar del miedo, este puede haber sido uno de sus logros. Una de las posibles causas de ello puede ser que las

estrategias utilizadas en el programa (es decir, el control de la respiración, la reestructuración cognitiva, la exposición) no estaban destinadas a distraer a la persona del estímulo temido, sino a hacer que se concentrara completamente en él. Por lo tanto, cuando se fomentan y refuerzan los comportamientos de acercamiento, haciendo hincapié en el desarrollo de estrategias para hacer frente al estímulo temido y persistir en su presencia, se facilita el desarrollo de la preparación para hacer frente a las situaciones temidas. Esto puede entenderse como persistencia a pesar del miedo, según los autores mencionados anteriormente, y es probable que explique las diferencias encontradas en el patrón de respuestas entre ambos grupos.

Desde un punto de vista teórico, los resultados de este estudio apoyan el papel efectivo del modelo de procesamiento consciente de la vía larga [30] y cuestionan la idea de que la exposición no requiere funciones cognitivas de orden superior para reducir las respuestas de miedo [49]. Además, estos datos están más en consonancia con el modelo de aprendizaje inhibitorio [8,9] que con el modelo de procesamiento emocional del miedo [5-7]: a pesar de que el tratamiento psicológico reduce significativamente los niveles de ansiedad, la ansiedad aún permanece (en comparación con el grupo de control sano). Además, áreas cerebrales significativas (como la amígdala) permanecían con una activación relevante, como la que presentaron ante los estímulos fóbicos. Estos datos sugieren que las respuestas iniciales de miedo no fueron reemplazadas por una nueva respuesta de adaptación, sino que ambas respuestas ocurren conjuntamente.

Este estudio presenta varias limitaciones. Aunque tenía un tamaño de muestra similar al utilizado comúnmente en este campo, creemos que es una limitación a la hora de generalizar los resultados. Este tipo de estudios también debería extenderse a otras fobias para determinar si la actividad cerebral de los individuos tratados por dichas fobias es similar. En el futuro, también sería útil incluir un grupo de control de fobias para explorar el efecto del mero paso del tiempo y aplicar medidas de seguimiento.

Futuras investigaciones deberían tener por objeto mejorar la eficacia del tratamiento. Una forma de lograrlo sería identificando marcadores predictivos que puedan ayudar a asignar a los pacientes al tratamiento óptimo según sus características. Esto reduciría el fracaso, la cronificación y la falta de adhesión, y minimizaría la pérdida de tiempo y los gastos, tanto para el paciente como para el sistema de salud [50,51]. En este sentido, se ha argumentado que el estudio de las imágenes cerebrales está toda-

vía en sus inicios, pero que, en el futuro, el perfeccionamiento de las técnicas de adquisición y análisis de datos de neuroimagen funcional y molecular ayudará a mejorar los tratamientos [15].

Los resultados del presente estudio aportan evidencia de un resultado bien conocido: la TCC es una herramienta valiosa para tratar las fobias (específicas). Sin embargo, según los datos de la RMf, su eficacia no parece radicar tanto en la reducción del miedo y las respuestas defensivas (es decir, la amígdala y la ínsula todavía mostraron una actividad considerable) como en la promoción de estrategias de regulación emocional y la autoconciencia reflexiva sobre la fobia como un miedo exagerado (hubo una activación del precúneo vinculada a la corteza prefrontal). Considerando esto, para aumentar la eficacia del tratamiento podría ser útil añadir contenidos específicos sobre la aceptación del miedo, el fomento de la conciencia de la auto-percepción y el fortalecimiento de la autoeficacia.

Bibliografía

- Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 130: 183-92.
- Moriana JA, Gálvez-Lara M, Corpas J. Psychological treatments for mental disorders in adults: a review of the evidence of leading international organizations. *Clin Psychol Rev* 2017; 54: 29-43.
- Norberg M, Newins A, Jiang Y, Xu J, Forcadell E, Alberich C, et al. The scarier the better: Maximizing exposure therapy outcomes for spider fear. *Behav Cogn Psychother* 2018; 46: 754-60.
- Knowles KA, Olatunji BO. Enhancing inhibitory learning: the utility of variability in exposure. *Cogn Behav Pract* 2018; 26: 186-200.
- Foa E, Kozak M. Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull* 1986; 99: 20-35.
- Foa EB, Huppert JD, Cahill SP. Emotion processing theory: an update. In Rothbaum BO, ed. *Pathological anxiety: emotional processing in etiology and treatment*. New York: Guilford Press; 2006. p. 3-24.
- Kaczurkin AN, Foa EB. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 337-46.
- Craske MG, Kircanski K, Zelikowsky M, Mystkowski J, Chowdhury N, Baker A. Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther* 2008; 46: 5-27.
- Craske MG, Treanor M, Conway CC, Zbozinek T, Vervliet B. Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behav Res Ther* 2014; 58: 10-23.
- Milad MR, Rosenbaum BL, Simon NM. Neuroscience of fear extinction: Implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behav Res Ther* 2014; 62: 17-23.
- Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel HJ, Miltner WHR. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage* 2006; 29: 125-35.
- Weisman JS, Rodebaugh TL. Exposure therapy augmentation: a review and extension of techniques informed by an inhibitory learning approach. *Clin Psychol Rev* 2018; 59: 41-51.
- Morawetz C, Bode S, Derntl B, Heekeren HR. The effect of strategies, goals and stimulus material on the neural mechanisms of emotion regulation: a meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 72: 111-28.
- Barsaglini A, Sartori G, Benetti S, Pettersson-Yeo W, Mechelli A. The effects of psychotherapy on brain function: a systematic and critical review. *Prog Neurobiol* 2014; 114: 1-14.
- Beauregard M. Functional neuroimaging studies of the effects of psychotherapy. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 75-81.
- Weingarten CP, Strauman TJ. Neuroimaging for psychotherapy research: current trends. *Psychother Res* 2015; 25: 185-213.
- Yang Y, Kircher T, Straube B. The neural correlates of cognitive behavioral therapy: recent progress in the investigation of patients with panic disorder. *Behav Res Ther* 2014; 62: 88-96.
- Labbé T, Ciampi E, Cruz JP, Zurita M, Uribe S, Cárcamo C. Imágenes de resonancia magnética funcional en el estudio de la esclerosis múltiple *Rev Neurol* 2018; 67: 91-8.
- Fox AS, Shackman AJ. The central extended amygdala in fear and anxiety: closing the gap between mechanistic and neuroimaging research. *Neurosci Lett* 2019; 693: 58-67.
- Lueken U, Hilbert K, Wittchen HU, Reif A, Hahn T. Diagnostic classification of specific phobia subtypes using structural MRI data: a machine-learning approach. *J Neural Transm* 2015; 122: 123-34.
- Martínez-González AE, Piqueras Rodríguez JA. Eficacia de la terapia cognitivo-conductual en trastornos afectivos y de ansiedad mediante neuroimagen funcional. *Rev Neurol* 2010; 50: 167-78.
- Almeida AGD, Filho GMDA, Berberian ADA, Treznsnik C, Nery-Fernandes F, Neto CAA, et al. The impacts of cognitive-behavioral therapy on the treatment of phobic disorders measured by functional neuroimaging techniques: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 3: 279-83.
- Klahn AL, Klitschberg IA, Lueken U, Notzon S, Arolt V, Pantev C, et al. Commonalities and differences in the neural substrates of threat predictability in panic disorder and specific phobia. *Neuroimage Clin* 2017; 14: 530-7.
- Schweckendiek J, Klucken T, Merz CJ, Tabbert K, Walter B, Ambach W, et al. Weaving the (neuronal) web: fear learning in spider phobia. *Neuroimage* 2011; 54: 681-8.
- Stefanescu MR, Endres RJ, Hilbert K, Wittchen HU, Lueken U. Networks of phobic fear: functional connectivity shifts in two subtypes of specific phobia. *Neurosci Lett* 2018; 662: 167-72.
- Zidda F, Andoh J, Pohlack S, Winkelmann T, Dinu-Biringer R, Cavalli J, et al. Default mode network connectivity of fear- and anxiety-related cue and context conditioning. *Neuroimage* 2018; 165: 190-9.
- Ipser JC, Singh L, Stein DJ. Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 311-22.
- Peñate W, Fumero A, Viña C, Herrero M, Marrero RJ, Rivero F. A meta-analytic review of neuroimaging studies of specific phobia to small animals. *Eur J Psychiatry* 2017; 31: 23-36.
- Granziera C, Hadjikhani N, Arzy S, Seeck M, Meuli R, Krueger G. In-vivo magnetic resonance imaging of the structural core of the Papez circuit in humans. *Neuroreport* 2011; 22: 227-31.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 103-12.
- Rivero F, Herrero M, Viña C, Álvarez-Pérez Y, Peñate W. Neuroimaging in cockroach phobia: an experimental study. *Int J Clin Health Psychol* 2017; 17: 207-15.
- Lueken U, Hahn T. Functional neuroimaging of psychotherapeutic processes in anxiety and depression: from mechanisms to predictions. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 29: 25-31.
- Marwood L, Wise T, Perkins AM, Cleare AJ. Meta-analyses of the neural mechanisms and predictors of response to psychotherapy in depression and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 95: 61-72.
- Caseras X, Giampietro V, Lamas A, Brammer M, Vilarroya O, Carmona S, et al. The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: a comparison with spider phobics and healthy controls. *Psychol Med* 2010; 40: 125-34.
- Hermann A, Schäfer A, Walter B, Stark R, Vaitl D, Schienle A. Emotion regulation in spider phobia: role of the medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009; 4: 257-67.

36. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization, Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13: 93-121.
37. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO: Geneva; 1992.
38. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-5.
39. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD, Barber JP. Hamilton anxiety rating scale interview guide: Joint interview and test retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res* 1994; 53: 191-202.
40. Endler NS, Hunt JM, Rosenstein AJ. An S-R inventory of anxiousness. *Psychological Monographs* 1962; 76: 143-6.
41. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
42. Ioannidis JPA. The proposal to lower P value thresholds to .005. *JAMA* 2018; 319: 1429-30.
43. Linden D. How psychotherapy changes the brain –the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatr* 2006; 11: 528-38.
44. Bas-Hoogendam JM, Van Steenbergen H, Nienke-Pannekoek J, Fouché JP, Lochner C, Hattingh CJ, et al. Voxel-based morphometry multi-center mega-analysis of brain structure in social anxiety disorder. *Neuroimage Clin* 2017; 16: 678-88.
45. Zhu Y, Tang Y, Zhang T, Li H, Tang Y, Li C, et al. Reduced functional connectivity between bilateral precuneus and contralateral parahippocampus in schizotypal personality disorder. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 48.
46. Sugiura A, Aoki R, Muruyama K, Yomogida Y, Haji T, Saito A, et al. Regional gray matter volume in the posterior precuneus is associated with general self-efficacy. *Neuroreport* 2016; 27: 1350-3.
47. Cabanis M, Pyka M, Mehl S, Müller BW, Loos-Jankowiak S, Winterer G, et al. The precuneus and the insula in self attributional processes. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2013; 13: 330-45.
48. Howard MC, Alipour KK. Does the courage measure really measure courage? A theoretical and empirical evaluation. *Journal of Positive Psychology* 2014; 9: 449-59.
49. Ragsdale KA, Gramlich MA, Beidel DC, Neer SM, Kitsmiller EG, Morrison KI. Does traumatic brain injury attenuate the exposure therapy process? *Behav Ther* 2018; 49: 617-30.
50. Lueken U, Zierhut KC, Hahn T, Straube B, Kircher T, Reif A, et al. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: A systematic review and implications for clinical application. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 66: 143-62.
51. Reinecke A, Thilo K, Filippini N, Croft A, Harmer CJ. Predicting rapid response to cognitive-behavioural treatment for panic disorder: The role of hippocampus, insula, and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Res Ther* 2014; 62: 120-8.

Changes in brain activity associated with cognitive-behavioral exposure therapy for specific phobias: searching for underlying mechanisms

Introduction. The current evidence collected consistent results about morphological and functional brain changes produced by psychological treatment. Exposure cognitive-behavioral therapy (CBT) is currently the most effective psychological treatment for phobias.

Aims. To explore the brain activation and self-reported changes in patients with specific phobias to small animals who underwent a CBT exposure program and to prove if the CBT program made phobic patients process feared stimuli similarly to non-phobic persons.

Subjects and methods. The sample consisted of 32 adults, of which 16 (5 males and 11 females; mean age: 38.08) had specific phobia to small animals and 16 (4 males and 12 females; mean age: 21.81) had no phobias. A univariate before-and-after treatment design were used. In addition, the scores of the non-phobic group in self-reports and brain activity were compared with the post-treatment scores of the phobic group.

Results. Data show significant changes in brain activity, and improvements in self-reported measures because of applying CBT to specific phobias. As a highlight, participants showed a greater activation in points of the precuneus after receiving CBT. Also, when compared with non-phobic participants, phobic patients still remain with both fear and defensive responses to phobic stimuli.

Conclusions. The precuneus seems to be a regulator that reorganizes the processing of phobic stimuli. It can imply as CBT/exposure also active acceptance, self-awareness, and self-efficacy mechanisms.

Key words. Cognitive-behavior therapy. Exposure therapy. Functional magnetic resonance imaging. Parietal lobe. Precuneus. Specific phobia.