

PROYECTO DE TESIS

Especialidad en Psiquiatría

**Facultad de Medicina
UNAM**

**Instituto Nacional de
Psiquiatría**

**“ÁREAS NEUROFUNCIONALES
RELACIONADAS A LA APETENCIA
POR ALIMENTOS: APLICACIÓN DE
UN PARADIGMA DE IMÁGENES”**

PRESENTA: DR. CARLOS ALBERTO MIGUEL BUENO

TUTOR TEORICO/ METODOLOGICO:
DR. JORGE GONZALEZ OLVERA

México DF., 19 de Mayo del 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

I.	PORTADA.....	0
II.	ÍNDICE.....	.1

1.- ANTECEDENTES

1.1.- EL CONSTRUCTO APETENCIA POR ALIMENTOS

1.2.- LA APETENCIA POR ALIMENTOS (CHOCOLATE)

1.3.- TEORIAS FISIOPATOLOGICAS SOBRE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

1.4.- APETENCIA A ALIMENTOS Y PEPTIDOS OPIODES ENDOGENOS

1.5.- APETENCIA POR ALIMENTOS Y TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

1.5.1.- ANOREXIA NERVOSA

1.5.2.- APETENCIA POR ALIMENTOS Y TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

1.6.- APETENCIA POR ALIMENTOS Y REGIONES CEREBRALES RELACIONADAS

1.7.- TECNICAS DE EVALUACION Y EVOCACION DE LA APETENCIA

POR ALIMENTOS

1.7.1.- EVALUACION DE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

1.7.2.- TECNICAS DE EVOCACION DE LA APETENCIA POR ALIMENTOS.

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1.- JUSTIFICACIÓN DE LA CLINIMETRIA Y PARADIGMA

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.- OBJETIVO GENERAL

4.1.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

5.- HIPOTESIS CONCEPTUAL

5.1.- HIPOTESIS ESTADÍSTICAS

6.- VARIABLES

6.1.- DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES

6.1.1.- APETENCIA POR ALIMENTOS

6.1.2.-ANOREXIA NERVOSA RESTRICTIVA

6.1.3.- AREAS NEUROFUNCIONALES RELACIONADAS

CON

APETENCIA POR ALIMENTOS

6.2.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

6.2.1.- APETENCIA POR ALIMENTOS

6.2.2.-ANOREXIA NERVOSA RESTRICTIVA

9.2.3.- AREAS NEUROFUNCIONALES RELACIONADAS

CON

APETENCIA POR ALIMENTOS

7.- TIPO DE ESTUDIO

8.- MATERIAL Y MÉTODO

8.1.- SUJETOS

8.1.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

8.1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

8.2.- INSTRUMENTOS

8.2.1.- SCID I

8.2.2.- PARADIGMA DE EVOCACIÓN DE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

8.2.3.- RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

8.3.- PROCEDIMIENTO

9.- ANALISIS DE IMAGENES

10.- RESULTADOS

11.- CONCLUSIONES

12.- BIBLIOGRAFIA

1.- ANTECEDENTES

1.1.- EL CONSTRUCTO APETENCIA POR ALIMENTOS

La “Apetencia a los alimentos” (*food craving*) es una condición fisiológica que determina una necesidad básica de supervivencia y que recientemente ha recibido mayor atención por parte de los investigadores (Gendall, Joyce & Sullivan, 1997; Gendall, Joyce, Sullivan & Bulik, 1998; Gibson & Desmond; 1999).

Dos son las definiciones que generalmente son usadas para describir el fenómeno apetencia a alimentos o “*food craving*”: La conductual y la subjetiva. Definir la apetencia como una conducta suprime la naturaleza cognitiva de la apetencia y no permite diferenciar la apetencia del apetito (Di Chiara, 2005); por lo tanto, la apetencia a alimentos se ha definido como un constructo subjetivo que se refiere a “El deseo intenso de consumir un alimento en particular (o tipo de alimento) que es difícil de resistir” (Weingarten & Elston, 1990; 1991).

A pesar de ser este un fenómeno común hay pocos acuerdos sobre los factores biológicos, psicológicos y conductuales que determinen la aparición del “*food craving*”: termino que se emplea para determinar una apetencia a los alimentos que sale del control del sujeto (Harvey, Wing & Mullen, 1993; Pelchat, 1997; Rogers & Smith, 2000).

Dentro de la literatura médica se han descrito diversas características de las personas que presentan apetencia a alimentos: Lafay describió que los *food cravers* en especial las mujeres estaban más preocupados por su peso que los no *food cravers*, la ingesta de energía durante la realización de aperitivos fue mayor en los *food cravers*, menos del 40% de los *food cravers* reporto tener hambre al consumir alimentos; tanto hombres como mujeres satisficieron su apetencia pero las mujeres reportaron mas sentimientos negativo mientras consumían alimentos en comparación a los hombres (Lionel & Thomas, 2001).

Así mismo el food craving se ha asociado a diversa psicopatología, por ejemplo Gendall describió que las mujeres que presentan apetencia a alimentos tienen mayor probabilidad de tener abuso o dependencia a sustancias, episodios depresivos, fobia social, cambios significativos de peso frecuentes, mayor índice de masa corporal, dietas restrictivas, atracones, vómitos y uso de laxantes y mayor frecuencia de ser diagnosticadas con Bulimia Nervosa. Así como altos puntajes en la búsqueda de la novedad medido por el Inventario de Temperamento y Carácter (Gendall, Joyce, Sullivan & Bulik, 1998; Gendall & Sullivan, 1997).

1.2.- APETENCIA POR ALIMENTOS (CHOCOLATE)

Muchos estudios han investigado el rol la apetencia por alimentos en diversos grupos de alimentos en específico (carbohidratos, dulces y grasas), siendo el grupo de los carbohidratos uno de los más estudiados y de estos, el chocolate es el alimento que más se ha asociado a la apetencia por alimentos (Hill & Heaton-Brown, 1994; Rogers & Smit, 2000; Hetherington & Macdiarmid, 1993).

Encontrándose diferencias en los tipos de comida que provocan apetencia en relación a la edad, género, hora del día, apetito y fases del ciclo menstrual (Gendall, Joyce & Sullivan, 1997; Gibson & Desmond, 1999; Michener & Rozin, 1994; Pelchat, 1997; Zellner, Garriga-Trillo, Rohm, Centeno & Parker, 1999).

Hetherington y Macdiarmid realizaron un estudio descriptivo en el cual la mitad de los participantes declararon que el consumo de chocolate interfería de alguna manera en su vida al no permitirles alcanzar su índice de masas corporal ideal.

Diversas son los argumentos propuestos para explicar la apetencia por este alimento; la mayoría basada en los componentes psicoactivos del chocolate como la teobromina, la cafeína (Smit & Rogers, 2001) o aminas biogénicas como tiramina, serotonina, triptófano y magnesio los cuales parecen

tener importancia a nivel sináptico, lo cual puede llevar a cambios en el estado de ánimo (Wurtman & Wurtman, 1995).

No obstante, para hablar de *craving* al chocolate deberían cumplirse ciertas condiciones: Primero, la sustancia o ingrediente activo debería un estimulante potente o por lo menos que se reforzara cuando se tomara vía oral a dosis apropiada; Segundo, la apetencia debería ocurrir con todos los alimentos que contengan la suficiente cantidad de estas sustancias y no con los alimentos que no los contengan; Tercero, la apetencia debería reducirse parcialmente con la ingestión de los ingredientes activos aun sin la ingesta de los alimentos apetecidos.

Por tanto, al momento no existe evidencia suficiente para mantener el término *craving* al chocolate.

1.3.- TEORIAS FISOPATOLOGICAS SOBRE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

Para explicar el fenómeno de la apetencia a los alimentos hasta el momento se han dado diversas teorías: las teorías fisiológicas (Pelchat, 1997; Haddock & Dill, 200; Hill, Weaver & Blundell, 1991), teorías relacionadas al afecto (Christensen, 1997; Mela & Rogers, 1992; Rogers & Smith, 2000) y teorías relacionadas con aspectos sensoriales hacia los alimentos (Pelchat, 1997; Weingarten & Elston, 1990).

Proponiéndose que la apetencia a alimentos puede reflejar algunas necesidades biológicas o estado de carencia nutricional (Wurtman, 1995), tales como deficiencias de magnesio, tiamina, hierro, o la falta de calcio durante el embarazo que conllevaría a un deseo intenso de consumir una comida en particular. Dye y cols, hicieron una revisión sobre la relación del ciclo menstrual y el control del apetito; observando que las fluctuaciones hormonales del ciclo menstrual influyen el control del apetito y las conductas alimentarias, que la ingesta de energía varía durante el ciclo reproductivo en humanos y animales especialmente en la fase Lútea. Reportando apetencia a

carbohidratos en la fase premenstrual, así como la asociación de la apetencia a carbohidratos con depresión (Dye & Blundell, 1997).

Algunos de los factores asociados con la aparición de este fenómeno, están relacionados con las consecuencias psicofisiológicas de la restricción dietética o la presencia de estados de ánimo negativos (Hill, Weaver & Blundell, 1991). La presencia de estímulos ambientales o afectivos pueden provocar la repuesta cefálica de la digestión y en consecuencia, un deseo intenso ingerir algún alimento en particular. Benton realizó una revisión sobre la modulación del ánimo por medio de la ingesta de nutrientes; reportando que un estado de ánimo negativo estimula la ingesta de comida agradable como el chocolate y la deficiencia de micros nutrientes como la tiamina y el hierro provocan ánimo negativo (David & Rachael, 1991).

A Keski-Rahkonen examino la asociación entre estilos de alimentación (restrictivo/sobre ingestión, saludable, aperitivos) en adultos jóvenes con sobrepeso y obesidad, en gemelos monocigóticos, por medio de auto reportes; reportando que los estilos de alimentación restrictivo y de sobrealimentación estaban estadísticamente asociados con sobre peso (Keski-Rahkonen & Bulik, 2007).

Otro factor asociado a la apetencia por alimentos están en relación al reforzamiento positivo de la sustancia, es decir a las propiedades placenteras del estímulo. Así los estímulos legan a convertirse en estímulos condicionados, donde la selección de comida y su ingesta está influida por las propiedades de recompensa de cada alimento en particular, su sabor, olor y su aspecto (David, Rachael & Donohoe, 1991; Hill & Heaton-Brown, 1994; Keski-Rahkonen & Bulik, 2007).

1.4.- APETENCIA A ALIMENTOS Y PEPTIDOS OPIODES ENDOGENOS

Se ha llegado a comparar la apetencia por alimentos con las adicciones, por lo tanto dependiente del rango de dopamina/acetilcolina en el núcleo accumbens (Lebowitz & Hoebel, 1998). Maria y cols; examinaron la modulación de las conductas alimentarias por la neurotransmisión

dopaminérgica y opioide, administrando naloxona (antagonista de los receptores opiodes) y flupentixol (Antagonista de los receptores dopaminérgico) en ratas saciadas y hambrientas mientras se les permitía el acceso a comida apetecible. Concluyendo que el sistema dopaminérgico parece ser el más importante en la regulación de la actividad motora relacionada a la motivación por alimentos (Barbano & Cador, 2006).

Diversos estudios muestran una fuerte relación entre péptidos Opiodes endógenos (POE) y la ingesta de alimentos, modulando la duración y mantenimiento de los mismos; se han utilizado diferentes técnicas experimentales para estudiar esta relación, entre las cuales se incluye técnicas radioinmunológicas y bioquímicas, para medir de manera directa los cambios en las concentraciones centrales y periféricas de POE en respuesta a la ingesta de alimento; estimulación eléctrica cerebral y la administración de agonistas y antagonistas opiodes (Mercer & Holder, 1997). En general los PE y agonista opiodes incrementan la ingesta de alimento mientras que los antagonistas la disminuyen.

Varios antagonistas opiodes (especialmente los antagonistas de los recetores mu y kappa) han mostrado suprimir la ingesta de alimento en diversas especies animales que se encuentran bajo diferentes condiciones hiperfágicas; sin embargo esta supresión tiene ciertas limitaciones, no parece tener efectos a largo plazo, controlando solo la alimentación a corto plazo, incrementando la preferencia por alimentos apetecibles. Los agonista opiodes tienden a aumentar la ingesta de alimento (Tanto los agonistas de receptores mu, delta, kappa), en especial los agonistas de receptores kappa tienen los efectos mas potentes en cuanto la ingesta de alimento, disminuyendo la preferencia hacia los alimentos apetecibles (Mercer & Holder, 1997).

Diversos ensayos radioinmunológicos y bioquímicos muestran que las concentraciones sanguíneas y en regiones cerebrales específicas de PEO varían de acuerdo a las condiciones de alimentación (Deprivación de alimentos, obesidad, anorexia).

1.5.- APETENCIA POR ALIMENTOS Y TRASTORNOS E LA CONDUCTA ALIMENTARIA

1.5.1.- ANOREXIA NERVOSA

La Anorexia Nervosa (AN) tiene una prevalencia estimada a lo largo de la vida de aproximadamente 0.5% y esta se ha incrementado en décadas recientes (APA 2000). Aunque no hay datos en nuestra población en la clínica de trastornos de la conducta alimentaria (CTCA) del INPRFM, de un total 652 pacientes en la clínica el 6.9% tenían diagnóstico de anorexia nervosa restrictiva (ANR), anorexia nervosa purgativa (ANCP) el 5.2% y trastorno de la conducta alimentaria no especificado (TANE) restrictivo el 15.9% (Caballero, sin publicar).

La AN se presenta en la adolescencia entre los 14 y 18 años generalmente, el curso es variable con frecuente cronicidad tomando características clínicas de TCA de tipo purgativo causando gran deterioro. Un 10% de estas pacientes fallecen a causa principalmente de suicidio, desnutrición y desbalance hidroelectrolítico (Fairburn y Brownell 2002). La AN se define como la psicopatología que cumple con los criterios de: negligencia al aumento de peso con un índice de masa corporal menor de 17.5, temor al incremento de peso, distorsión de la imagen corporal y amenorrea. Dentro de la AN se distinguen dos subtipos la anorexia nervosa purgativa y la restrictiva. La primera cumple con los criterios señalados además de tener atracones y conductas compensatorias restrictivas. Por el contrario en la ANR no hay conductas purgativas ni atracones (APA 2000). Ambos subtipos de AN difieren entre sí no solo por la presentación clínica de síntomas sino por características de comorbilidad, pronóstico, tratamiento y de personalidad.

1.5.2- APETENCIA POR ALIMENTOS Y TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Diversos estudios mencionan el fenómeno de la apetencia por alimentos como experiencias normales, no forzosamente asociado a trastornos psicológicos o fisiológicos (Hill & Heaton-Brown, 1994); sin embargo dado que la apetencia por alimentos implica una ingesta de alimentos en ocasiones en cantidades excesivas, se ha sugerido que la apetencia por alimentos está relacionado con los trastornos en la conducta alimentaria, especialmente con aquellos trastornos que cursan con ingesta compulsiva de alimentos como lo son la bulimia nervosa purgativa y la no purgativa así como la anorexia nervosa compulsivo purgativa y el trastorno por atracones (Weingarten & Elston, 199; 1991) reportándose que hasta un 70% de las pacientes bulímicas mencionan el craving por alimentos como la razón para realizar el atracón (Di Chiara, 205); sin embargo algunos estudios han reportado una prevalencia similar en trastornos restrictivos como la anorexia nervosa (Pelchat, 1997).

Es bien conocido que las personas con trastornos de la conducta alimentaria tienen mayor prevalencia de trastornos afectivos y ansiosos, poniéndose de manifiesto en diversos estudios la disminución en la capacidad de las personas con estos trastornos para mantener el control sobre la ingesta alimentaria. Se ha reportado que los estados de ánimo negativos generan una pérdida sobre el control de la ingesta de alimentos en personas que sufren atracones; que conjuntamente con la privación calórica actúan como desencadenantes de atracones objetivos, mientras que la alteración en el estado de ánimo es suficiente para provocar atracones subjetivos en pacientes con bulimia (Fairburn y Brownell 2002).

Terhi examino las similitudes afectivas, psicológicas y conductuales en los “adictos” al chocolate y controles; midiendo la frecuencia cardiaca, salivación y auto reportes al visualizar, imaginar o probar chocolate. Evidenciando una relación entre el consumo de chocolate y trastornos de alimentación, los adictos” a chocolate presentaron más trastornos en la conducta alimentaria que los controles así como mayores índices de depresión (Terhi, Marion & Hetherington, 1989).

Gendall busco determinar la prevalencia y características de la apetencia por alimentos en mujeres con historia de anorexia nervosa; aplicándoles la entrevista diagnostica de estudio genéticos, cuestionario de *food craving*, Inventario de temperamento y carácter y el cuestionario de

alimentación de tres factores; reportando mayor ansiedad en las pacientes anoréxicas ante la imposibilidad de obtener el alimento apetecido; las pacientes con apetencia a alimentos tenían mayor probabilidad de tener Bulimia Nervosa a lo largo de la Vida (Gendall & Sullivan 1997).

Siendo un fenómeno común entre personas con sobrepeso y obesidad, reportándose que hasta un 50% de las mujeres con sobrepeso presentan apetencia por carbohidratos. Para Keski-Rahkonen, la obesidad está asociada con dietas restrictivas, realización frecuente de aperitivos, comidas nocturnas y falla para mantener un patrón de alimentación saludable, factores independientes al Índice de masa corporal de los sujetos. En modelos multivariados, solo los estilos de alimentación restrictivos y de sobre ingestión están significativamente asociados con la obesidad, lo cual es independiente del sexo y el índice de masa corporal. Entre las personas que buscan ayuda para el control de su peso en hospitales públicos o en la consulta privada, es común el diagnóstico de trastorno por atracón, y este generalmente asociado a una historia de variaciones en el peso corporal. (Basdevant Pouillon, Lahlou Le Barzic, Brillant, 1995; Keski-Rahkonen & Bulik, 2007; Mitchell, Hatsukami, Pyle & Eckert, 1985).

Los estados fisiológicos asociados con el balance energético, están en su mayoría determinados por las conductas alimentarias, sin embargo la selección de comida y su ingesta está influida por las propiedades de recompensa de cada alimento en particular, su sabor, olor y su aspecto (David, Rachael & Donohoe, 1991; Keski-Rahkonen & Bulik, 2007).

1.6.- APETENCIA POR ALIMENTOS Y REGIONES CEREBRALES RELACIONADAS

Es bien sabida la importancia del sistema nervioso central como centro coordinador de la conducta alimentaria sobretodo de las regiones hipotalámicas lateral y medial que regulan la ingesta y la saciedad así como el *núcleo arcuato* sitio de acción de la leptina y productor de neuropéptidos que coordinan la

ingesta. Las proyecciones dopaminérgicas que van del núcleo accumbens al área tegmental ventral están claramente relacionadas con el proceso de recompensa, el área tegmental ventral está implicado en aspectos de motivación y recompensa en la apetencia a alimentos. Esta función reguladora de la alimentación por parte del sistema nervioso central la realiza en estrecha coordinación con el resto del cuerpo sobretodo con el sistema digestivo y el tejido adiposo mediante sustancias mensajeras que aportan un *feedback* a nivel central como lo son la leptina y la grelina. La leptina inhibe las conductas de ingesta de alimentos y estimula el gasto energético, por medio de la normalización de la actividad simpática, termogénesis, consumo de oxígeno y actividad locomotora. (Kishi & Elmquist, 2005).

Estudios de imagen han implicado un circuito compuesto de diversas regiones cerebrales interconectadas como la corteza frontal. Resaltando la importancia de las vías neurológicas relacionadas con la recompensa como son el *núcleo accumbens* y el área tegmental ventral, y sus interconexiones con el complejo amígdalino y el hipotálamo, sin embargo es esencial en la conducta final la toma de la decisión sobre alimentarse o no y en este caso la corteza prefrontal determina esta decisión (Berridge & Robinson, 2003; Di Chiara, 2005; Kelley, Baldo, Pratt, Will, 2005).

Pelchat mostro actividad cerebral específica en regiones cerebral localizadas al hipocampo, insula, el núcleo caudado, giro fusiforme, giro hipocampal, putamen, cíngulo anterior, amígdala y corteza orbitofrontal en personas con apetencia por alimentos. Sugiriendo la participación de estructuras como el hipocampo y la insula en la evocación de los estímulos reforzadores de la apetencia por alimentos (Pelchat, 1997).

Gorica realizó lesiones neurotóxicas en región corteza prefrontal ventromedial en ratas y se entrenaron en paradigma a responder a estímulos de comida aun saciados, las ratas afectadas tenían abolida la respuesta aprendida de consumo a alimentos. Sugiriendo que la corteza prefrontal ventromedial juega un rol importante en las conexiones neuronales que median la motivación condicionada a comer (Gorica. Petrovich & Cali, 2007).

En seres humanos dos son las áreas prefrontales relacionadas con la toma de la decisión sobre comer o no y sobre la conducta a seguir a consecuencia de un estímulo apetecible, estas son el área medial y caudal prefrontal asociadas a la apetencia intensa como la que es evocada por alimentos de alto contenido calórico y la corteza prefrontal lateral asociada a alimentos de bajo *food craving* como aquellos de pobre contenido calórico y a respuestas de saciedad. Reportándose diferencias en las regiones cerebrales relacionadas con el hambre o la saciedad según el sexo; en respuesta al hambre los hombres tienden a tener mayor activación de áreas frontotemporales y áreas paralímbicas en relación a las mujeres; en la saciedad, las mujeres tienden a tener mayor activación en áreas occipitales, en áreas parietales de asociación y corteza prefrontal dorsolateral en relación a los hombres (Tataranni, Gautier & Chen, 1996).

William examinó la relación entre afecto y la activación de áreas cerebrales en respuesta a estímulos de comida con alto y bajo contenido energético por medio de técnica BOLD; encontrando la activación de la corteza orbito frontal lateral cuando se visualizaba alimentos de alta calorías activa asociados a un afecto positivo; y activación de la corteza orbito frontal medial y

corteza insular ante la visualización de comida baja en calorías asociado a afecto positivo (William & Killgore, 2006).

1.7.- TECNICAS DE EVALUACION Y EVOCACION DE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

1.7.1.- EVALUACION DE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

Los investigadores han usado un número limitado de técnicas para medir la apetencia por alimentos siendo las más comunes los auto reportes, al momento se cuenta con diversas escalas para la medición de la apetencia por alimentos, las cuales han sido reportadas en diversos estudios previos (Cepeda-Benito, Gleaves, Williams & Erath, 2000; Dye & Blundell, 1997; Harvey, Wing & Mullen, 1993; Hill, Weaver & Blundell, 1991), sin embargo estas escalas miden el constructo “apetencia por alimentos” de manera general o no han sido empíricamente validadas.

Hill y cols. Desarrollaron una escala consistente en 5 preguntas, las cuales valoran la intensidad y frecuencia del *craving* por alimentos; la cual está limitada por el pobre número de preguntas así como por su inhabilidad para valorar apetencia por diferentes tipos de comida (Hill, Weaver & Blundell, 1991).

Cepeda y Benito et al. Desarrollaron el cuestionario de rasgo y estado para el *craving* por alimentos, el cual valora las dimensiones de rango y estado del *craving* por alimentos, enfocándose en aspectos generales sobre el tema más que sobre los tipos de comida por los que las personas generalmente presentan apetencia. (Cepeda-Benito, Gleaves, Williams & Erath, 2000)

Harvey et al. Desarrollo una escala consistente en 5 subescalas las cuales valoraban tipos específicos de alimentos que generan apetencia, sin embargo no se realizaron pruebas psicometricas de consistencia y validez. (Harvey, Wing & Mullen, 1993).

1.7.2.-TECNICAS DE EVOCACION DE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

El craving por alimentos se puede evocar mediante paradigmas visuales, estando estrechamente relacionada la experiencia en el reconocimiento de imágenes de alimentos como apetecibles (El-Khatib & Rauchenzauner, 2007), dada la asociación entre reconocimiento de alimentos y la intensidad de la apetencia, se han realizado experimentos con paradigmas visuales para disminuir el craving por alimentos mediante mecanismos cognitivos análogos (Kemps, iggeman & Marika, 2004). Fletcher realizó un estudio con 85 mujeres, divididas entre las que realizaban dietas y las que no, presentándoles imágenes de chocolate e imágenes no relacionadas a comida, aplicándoles posteriormente el cuestionario de actitudes hacia el chocolate (ACQ); reportando mayores puntajes de ACQ posterior a visualizar imágenes de chocolate en personas que realizaban dietas vs los que no (Fletcher, Karen & Pine, 2007).

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La AN es un problema de salud mental creciente en nuestro medio que se presenta en etapas críticas del desarrollo del individuo generando gran deterioro en diversos ámbitos de los que la padecen como son la salud física, mental, nivel de funcionalidad y calidad de las relaciones interpersonales.

Diversos estudios ha resaltado la asociación de los trastornos de la conducta alimentaria con la apetencia por alimentos, en especial aquellos con ingesta compulsiva, aunque recientemente se ha reportado una prevalencia similar en trastornos restrictivos como la anorexia nervosa.

El presente estudio se justifica con la necesidad de realizar estudios que pueda ayudar a la localización de las áreas cerebrales involucradas en psicopatología como los trastornos de la conducta alimentaria. En este caso la Anorexia Nervosa caracteriza por una importante restricción de la apetencia a los alimentos y si bien se ha estudiado el fenómeno de la apetencia por los alimentos en los trastornos en que este fenómeno se encuentra incrementado poco se sabe acerca de los procesos de inhibición de esta conducta como sucede en la anorexia.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las áreas cerebrales de la región frontal que puedan ser evidenciadas por resonancia magnética funcional con técnica BOLD, que estén implicadas en la apetencia por alimentos en mujeres con anorexia nervosa restrictiva?

4.-OBJETIVO GENERAL

Examinar la corteza frontal por medio de RMf en búsqueda de las regiones cerebrales relacionadas a apetencia a alimentos en mujeres con anorexia nervosa restrictiva y compararlas con un grupo de mujeres controles

4.1.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Delimitar las áreas frontales, evidenciadas por la resonancia magnética funcional con técnica BOLD, implicadas en la generación de la apetencia por alimentos en sujetos con anorexia nervosa restrictiva.

2.- validación de una serie de imágenes de alimentos culturalmente afines asociados con la apetencia a los alimentos para ser usados en el paradigma de este estudio.

5.- HIPOTESIS CONCEPTUAL

1.- La activación de las áreas neurofuncionales prefrontales medial y dorso lateral involucradas en la apetencia por alimentos, evaluadas con la RMf, en sujetos con anorexia nervosa restrictiva y un grupo comparativo de sujetos sanos, serán diferentes.

5.1.- HIPOTESIS ESTADÍSTICAS

Hi₁: Existen diferencias estadísticamente significativas en la activación de las áreas neurofuncionales prefrontales medial y dorso lateral involucradas en la apetencia por alimentos, evaluadas con la resonancia magnética funcional mediante la técnica BOLD, entre mujeres con anorexia nervosa restrictiva y un grupo comparativo de mujeres sanas.

6.- VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES:

Variable	Tipo de Variable	Medición
Áreas neurofuncionales relacionadas a la apetencia por alimentos	dimensional	Activación de voxels en la RMf

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Tipo de Variable	Medición
Apetencia por alimentos	ordinal	Escala de valoración de apetencia por alimentos.
Edad	dimensional	años
Sexo	categorica	♀ ♂
Anorexia nervosa restrictiva	categorica	SCID-I

6.1.- DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES

6.1.1.- Apetencia Por Alimentos:

El craving por alimentos se ha definido como “El deseo intenso de consumir un alimento en particular (o tipo de alimento) que es difícil de resistir” (Weingarten & Elston, 1990; 1991).

6.1.2.- Anorexia nervosa restrictiva

Se define según el DSM-IV-TR como la psicopatología que cumple con los criterios de 1.- negligencia al aumento de peso con una pérdida mayor del 85% (que corresponde a un IMC <17.5) de lo esperado para su edad y sexo; 2.- temor al incremento de peso; 3.- distorsión de la imagen corporal; 4.- amenorrea; 5.-no hay historia de atracones ni conductas purgativas (APA DSM 2000).

6.1.3.- Áreas neurofuncionales relacionadas con la distorsión de la imagen corporal

En las anoréxicas son aquellas que se activan durante el paradigma de evocación de apetencia por alimentos y que se expresan de modo diferente que en sujetos control sanos.

6.2.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

6.2.1 Apetencia Por Alimentos:

Se evaluará mediante la aplicación de la escala de apetencia por alimentos desarrollada en un primer paso de esta investigación.

6.2.2.- La anorexia nervosa restrictiva

Se confirmará el diagnóstico según los criterios del DSM-IV mediante la entrevista clínica semiestructurada para el eje I del DSM-IV (SCID-I) (First et al, 1999). A una muestra previamente diagnosticada como ANR en la CTCA del INPRFM.

6.2.3.- Las áreas neurofuncionales relacionadas con la apetencia por alimentos

En la ANR se determinarán mediante la RMf y serán las diferencias significativas que se presenten en el análisis paramétrico estadístico con respecto a los controles sanos durante la ejecución de un paradigma de evocación de la apetencia por alimentos.

7.- TIPO DE ESTUDIO

La propuesta general del estudio es comparativa, causa-efecto. Por el tipo de agente se aplica es una maniobra. Por la asignación del agente es un escrutinio. La dirección temporal es transversal y por el componente de los grupos es homodémico (Feinstein 1985).

8.- MATERIAL Y MÉTODO

8.1.- SUJETOS

Sujetos.

Selección de imágenes relacionadas a apetencia los alimentos:

Para la validación de las imágenes relacionadas con el craving a alimentos, se proyectaron diversas imágenes de alimentos a un grupo estudiantes de medicina

Aplicación del paradigma:

Se seleccionaron 5 pacientes que se obtuvieron de la CTCA del INPRFM que previamente habían sido ya diagnosticadas con anorexia nervosa restrictiva según la entrevista inicial de esta clínica.

El grupo comparativo

Se seleccionaron 5 mujeres sanas las cuales se obtuvieron mediante el reclutamiento de quien deseaba participar en el estudio y cumplía con los criterios de inclusión para controles.

El muestreo

Se llevo a cabo un muestreo no probabilístico intencional. Se considero no probabilístico, pues baso la selección de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio siendo así propositivo e intencional porque existen criterios de inclusión que clasificaron a los sujetos con tales características.

8.1.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la validación de las imágenes

1. Estudiantes de medicina que desearon participar en la visualización de las imágenes de comida y el llenado de la escala proporcionada

Para la aplicación del paradigma

CASOS

1. Mujeres de la CTCA del INPRFM con diagnóstico de anorexia nervosa restrictiva según el DSM-IV y confirmado mediante el SCID-I.
2. Rangos de edad entre 18 y 25 años.
3. Que acepten participar en el estudio.

CONTROLES

1. Los sujetos control fueron mujeres que deseaban participar en la aplicación del paradigma de proyección de imágenes relacionadas con la apetencia por alimentos, pareadas en edad con los casos.
2. Con IMC no mayor de 22.

8.1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para la validación de las imágenes

1. No desear participar en el estudio
2. Contestar parcialmente la escala proporcionada

Para la aplicación del paradigma

CASOS

1. Síntomas psicóticos actuales o pasados
2. Otro trastorno en el eje I en la actualidad

3. Enfermedad neurológica conocida

CONTROLES

1. Criterios de Trastornos de la conducta alimentaria a lo largo de la vida (según el SCID-I)
2. Trastorno en el eje I en la actualidad
3. Enfermedad neurológica conocida

8.2.- INSTRUMENTOS

8.2.1.- SCID I

La **SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)** (First et al, 1997). La versión al castellano (Spitzer et al 1999). La SCID-I empieza con una sección general que obtiene información biográfica y demográfica, mediante preguntas abiertas.

La estructura principal de la SCID-I consiste en 9 módulos diagnósticos; 1.-episodios afectivos, 2.-síntomas psicóticos, 3.-diferencial para síntomas psicóticos, 4.- trastornos del estado de ánimo, 5.-uso de sustancias, 6.- ansiedad, 7.-trastornos somatomorfos, 8.- trastornos de la alimentación y 9.- trastornos de adaptación. Los investigadores deben escoger si eliminan uno o más módulos, para enfocarse a las áreas de mayor interés diagnóstico. También se incluye un módulo opcional para los trastornos en estudio (ej: trastorno mixto depresivo-ansioso y trastorno depresivo menor).

La entrevista requiere proveer de preguntas de prueba y preguntas de seguimiento. El uso libre de los “saltos” (los cuales permiten al entrevistador saltarse preguntas subsecuentes en una sección), son empleados cuando un sujeto no cumple un criterio indispensable para un trastorno determinado. Se dispone de dos versiones: SCID-I versión de investigación (First et al, 1995) y la SCID-CV versión clínica (First et al, 1997).

La **confiabilidad** conjunta y la de prueba-reprueba del SCID-I para el eje I del DSM- III-R, fueron determinadas en una gran variedad de poblaciones y naciones. El más grande estudio prueba-reprueba fue desarrollado por los que llevaron a cabo el instrumento en 1992 (Williams y cols. 1992). La confiabilidad general fue buena en la muestra de pacientes ($\kappa = 0.61$) pero pobre en los que no eran pacientes ($\kappa = 0.37$). Se obtuvo una confiabilidad de buena a excelente para los diagnósticos de trastorno bipolar ($\kappa = 0.61$), abuso o dependencia a etanol ($\kappa = 0.75$) otras drogas de abuso o dependencia ($\kappa = 0.84$), anorexia nervosa ($\kappa = 0.72$), y bulimia nervosa (0.86). La confiabilidad fue escasa para distimia ($\kappa = 0.40$), agorafobia sin trastorno de angustia ($\kappa = 0.43$) y fobia social ($\kappa = 0.47$). La confiabilidad prueba-reprueba para los diagnósticos específicos de dependencia de sustancias también fue alta. Otros estudios encontraron confiabilidad buena de la prueba-reprueba para el trastorno de angustia y sus subtipos en una muestra internacional; buena confiabilidad interevaluador ($\kappa > 0.70$) para el trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad y trastornos somatomorfos en pacientes con edad de aproximadamente 55 años. La confiabilidad del SCID-I para los diagnósticos del DSM-IV no ha sido determinada.

Existen pocos estudios relevantes respecto a la **validez** del SCID-I. Los diagnósticos de abuso de sustancias en pacientes psiquiátricos fueron más sensibles que los análisis de orina toxicológicos o la admisión de diagnósticos diferenciales de abuso de sustancias. Más del 85% de los pacientes con síntomas psicóticos conocidos, revelaron todo o casi todos sus síntomas durante la entrevista del SCID-I. El valor predictivo positivo de los diagnósticos generados por el SCID-I fue alto en una muestra de personas sin hogar con algún trastorno mental, pero el valor predictivo negativo fue bajo (Rush y cols. 2000).

8.2.2.- PARADIGMA DE EVOCACIÓN DE LA APETENCIA POR ALIMENTOS

Para la formación del paradigma se obtuvieron diversas fotografías de alimentos que se consideraron portadoras de un componente cultural asociado a la apetencia por alimentos.

A partir de estas se formaron 4 bloques con 30 imágenes de alimentos, haciendo un total 120 imágenes. Cada bloque se presentó a estudiantes de medicina, los cuales las calificaron con cuatro valores de apetencia (nada, poco, regular, mucho y demasiado). Entre cada bloque se repitieron tres imágenes del anterior para la confiabilidad prueba-reprueba y 5 imágenes neutras para la validez.

Para la representación mental de la ingesta de los alimentos que provocan apetencia se le solicitó al sujeto que se imaginara estar ingiriendo los alimentos que se le presentan. Esto se realizó mediante la indicación concreta de solicitarle al sujeto que imagine estar ingiriendo los alimentos que se proyectaron en la pantalla.

8.2.3.- RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

El principio de la **resonancia magnética** (RM) es la evaluación del entorno fisicoquímico de los protones del cerebro. Un objeto (un protón) con una carga y una velocidad determinadas produce un campo magnético adyacente a él. Dado que el protón gira alrededor de su eje al azar, la suma total de magnetización de un área del cerebro es cero. Tras la aplicación de un campo magnético externo, las partículas y sus cargas se alinean como la aguja de un compás en el campo magnético de la tierra. Los protones alineados pueden excitarse por la aplicación momentánea de una señal de radio a su frecuencia específica. Cuando desaparece la señal, otra señal retorna y puede detectarse y analizarse. Así tras la aplicación de la radiofrecuencia, la magnetización vuelve de modo exponencial al estado anterior de la excitación. La RM tiene dos parámetros biológicos el T1 y T2 (Huettel et al, 2004). La **resonancia magnética funcional** (RMf) Es una clase de tecnología de RM que mide parámetros funcionales, mediante cambios locales en la actividad hemodinámica. La RMf permite la correlación neuroanatómica de varios procesos mentales, la técnica de BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)

es la más comúnmente utilizada para estos fines. La técnica BOLD que ofrece imágenes con una resolución temporal en el orden de 100 milosegundos y una resolución espacial de 1-2 milímetros que es mayor que el PET y el SPECT. Además tiene la ventaja sobre estos de ser una técnica no invasiva. La técnica BOLD utiliza las propiedades de la hemoglobina en sus dos estados, en donde la deoxihemoglobina (hemoglobina desoxigenada) es magnética mientras la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina) no lo es. Las propiedades magnéticas de la deoxihemoglobina causan un rápido desfaseamiento, resultante en una señal de T2 más rápidamente atenuada. Mientras cuando una región tiene mayor cantidad de oxihemoglobina aparece más brillante en T2 mientras más tiempo se mantenga la señal. Por lo tanto cuando una región cerebral es más utilizada, parecerá más brillante en T2 debido al incremento en el flujo de oxihemoglobina. Hay un lapso que va de 3 a 6 segundos entre que una región cerebral es activada y su flujo sanguíneo incrementa, mientras tanto hay un descenso de oxihemoglobina como consecuencia del inicio de la actividad.

Los paradigmas de la RMf requieren de un periodo de activación alternado por uno de reposo con la finalidad de captar la diferencia en el flujo de oxihemoglobina que va del 5 al 15%. (Ogawa et al, 1990; Huettel et al, 2004).

8.3.- PROCEDIMIENTO

SELECCIÓN DE IMÁGENES RELACIONADAS A APETENCIA LOS ALIMENTOS:

Inicialmente se procedió a validar una escala de imágenes de alimentos que evocaran apetencia. Se consideró en esta escala el valor cultural de los alimentos tomando en cuenta que solo generarían apetencia aquellos alimentos que se relacionaran con la experiencia previa de haber sido ingeridos. Se tomaron fotografías de comidas que se consideraron relacionadas con la cultura gastronómica mexicana y fueran apetecibles, de estas se eligieron las 80 fotografías consideradas más apetecibles (Anexo: *figura 1*).

Estas 80 imágenes se sometieron a ser calificadas mediante una escala de 5 categorías ordinales de apetencia que iban de nada apetecible a demasiado apetecible. Las fotografías fueron de esta manera evaluadas por un grupo de 50 residentes de primer año de psiquiatría pertenecientes al programa de Salud Mental de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las imágenes se dividieron en cuatro bloques de 22 imágenes de alimentos, cada 5 fotografías fueron seguidas de una fotografía no relacionada a alimentos considerada neutra; de los tres últimos bloques se repitieron 2 imágenes del bloque presentado la semana anterior con la finalidad de evaluar la confiabilidad.

Mediante el método de Thurstone de categorías equintervalares (Feinstein, 2002) se eligieron las 30 imágenes que mejor se adecuaron a este método, en el que se toma en cuenta la mayor media y la menor desviación estándar. Estas 30 imágenes se presentaron a un sujeto masculino sano, miembro del equipo de trabajo, el cual se encontraba en ayuno, durante la toma de imágenes de RMf mediante la técnica BOLD en un paradigma de bloques intercalados con imágenes neutras igual al utilizado para la tarea principal de este estudio (ver adelante), con la finalidad de evaluar la validez de las imágenes esperando que se activaran las áreas consideradas *a priori* relacionadas con la apetencia a los alimentos.

EVALUACION CLINICA DE LOS CASOS Y CONTROLES:

Se evaluó a un grupo de cinco pacientes mujeres de la Clínica de Trastornos de la Conducta Alimentaria del Instituto Nacional de Psiquiatría que cumplieran con los criterios de tener como diagnóstico anorexia nervosa de tipo restrictivo según la entrevista diagnóstica inicial de dicha clínica; la cual es realizada de manera sistemática a todas las pacientes derivadas a la clínica de trastornos de la conducta alimentaria, durante la primera entrevista y llevada a cabo por parte de médico psiquiatra titular adscrito a dicha clínica; Se entrevistaron por parte de un miembro del equipo (CN J-J.) y una vez aceptado participar en el estudio se aplicó SCID-I para confirmar el diagnóstico de anorexia nervosa restrictiva y descartar que no tuvieran algún trastorno psicótico ni enfermedad neurológica conocida.

El grupo comparativo estuvo constituido por cinco mujeres sin enfermedad neurológica conocida, sin trastorno de la conducta alimentaria a lo largo de la vida, sin ningún otro trastorno psiquiátrico, las cuales fueron reclutadas por invitación personal de algún miembro del equipo, aceptando participar en el estudio previa información acerca del proyecto. Fueron evaluadas por un miembro del equipo (CN J-J.) quien les aplicó la entrevista diagnóstica semiestructurada del SCID-I en una sola sesión (12),

Tanto el grupo comparativo como el grupo de pacientes recibieron información verbal y escrita detallada de las implicaciones de la participación en el estudio y firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité de ética de este instituto.

PARADIGMA DE EVOCACIÓN DE APETENCIA ALIMENTOS PRESENTADO AL GRUPO DE PACIENTES Y AL GRUPO CONTROL:

Se formaron series de 60 fotografías (30 de paisajes y las 30 imágenes de alimentos previamente seleccionadas), con estas 60 imágenes se formaron 7 bloques, un bloque de paisajes alternando con uno de alimentos y así sucesivamente. El bloque de imágenes de alimentos generadoras de apetencia fue la tarea y el bloque de paisajes fue el reposo. Cada bloque consistió en 10 imágenes y solo el primero y último bloque tuvieron 5 imágenes de paisajes.

Este diseño de bloques se presentó durante la toma de imágenes con resonancia magnética funcional al grupo de controles y pacientes los cuales se acudieron al estudio con indicación de asistir en ayuno el cual duro hasta la realización de la toma de imágenes (1-2pm).

Las imágenes se adquirieron en equipo de RM Philips Achieva 3T (*Philips Medical System, Best Eindhoven, Holland*) usando imágenes ecoplanas (TR/TE = 2000/35 ms) con resolución espacial de 3.6mm*3.6mm*4.0mm. Se les indicó a los sujetos una vez colocados dentro del resonador por medio de una señal auditiva que imaginaran estar comiendo la comida de las imágenes presentadas. Cada imagen se presento durante 2 segundos, para la presentación de estas imágenes se utilizó un equipo *Silent Vision* compatible con Resonancia Magnética.

Se tomaron 30 Cortes axiales fueron escaneados 60 veces por cada foto presentada. Mediante la técnica de resonancia magnética funcional con la

técnica BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) se buscaron las zonas activadas significativamente durante la tarea y el reposo.

9. ANÁLISIS DE IMÁGENES

Las imágenes fueron procesadas con SPM2 (*Statistical Parametric Mapping software 2*) para el análisis de los datos de las secuencias de imágenes cerebrales

Del total de las imágenes se obtuvo primeramente la normalización de las mismas esto se realizó mediante un templete de cerebro de Montreal en el cual están estandarizadas las dimensiones del cerebro humano, con la finalidad de corregir las diferencias anatómicas propias de cada cerebro. Para esto primeramente se alinean en la comisura blanca anterior y después mediante el programa de software se incrementa o reduce su tamaño según sea necesario.

En una segunda etapa se realizó el *smoothed* consistente en la eliminación de las frecuencias de imagen poco o no significativas con la finalidad que permanezcan aquellas frecuencias de imagen más significativas.

En una tercera etapa se procedió a la resta de áreas significativas mediante el *análisis paramétrico estadístico* de las imágenes y mediante la resta de los procesos de tarea y de reposo en cada individuo.

Posteriormente mediante el análisis paramétrico estadístico se extraen las diferencias en áreas tridimensionales de *voxéles*, primeramente entre los grupos de sujetos con anorexia nervosa y entre los controles. Finalmente se compararon las diferencias entre las pacientes con anorexia nervosa y las mujeres control.

Las áreas significativas se expresan en mapas tridimensionales de *coordenadas de Talairach*, que a su vez pueden ser correlacionadas con áreas anatómicas y con áreas funcionales de Brodmann (Ogawa et al, 1990; Huetzel et al, 2004).

10. RESULTADOS

SELECCIÓN DE IMÁGENES RELACIONADAS A APETENCIA LOS ALIMENTOS:

Al aplicar las 30 imágenes de alimentos seleccionadas al sujeto sano se activaron significativamente las zonas de la corteza prefrontal medial y caudal en comparación con las imágenes neutras de paisajes.

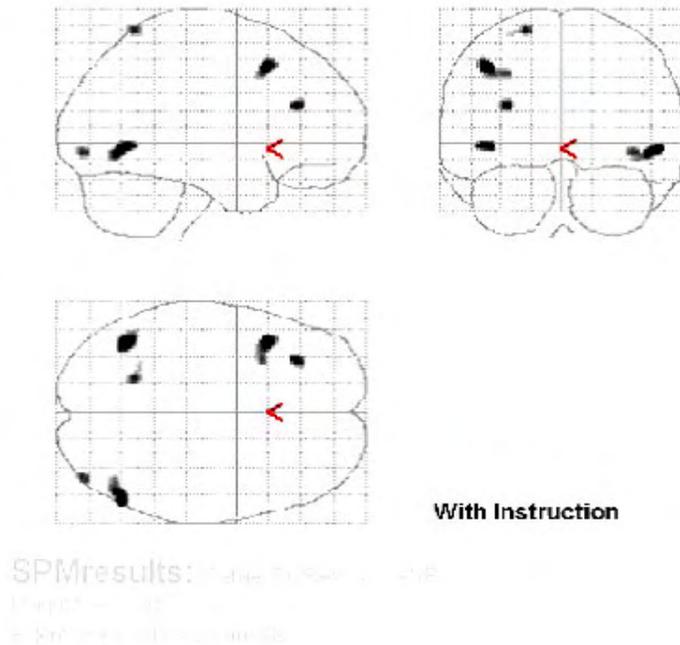


Fig. 2. En la siguiente imagen se presenta las áreas cerebrales que se activaron (Áreas visuales y frontomediales) durante la presentación del paradigma a un miembro del equipo con la instrucción de imaginar estar comiendo los alimentos observados.

PARADIGMA DE EVOCACIÓN DE APETENCIA ALIMENTOS PRESENTADO AL GRUPO DE PACIENTES Y AL GRUPO CONTROL:

La $n=10$ estuvo conformada por cinco controles los cuales tuvieron una media de edad de 24 años y cinco pacientes con una media de edad de 20.2 años, las cuales no fue necesario parear por edad dado que la normalización de las imágenes se realiza mediante el templete del cerebro de Montreal, en el cual están estandarizadas las dimensiones del cerebro humano de diversos grupos raciales entre los cuales se incluyeron latinos.

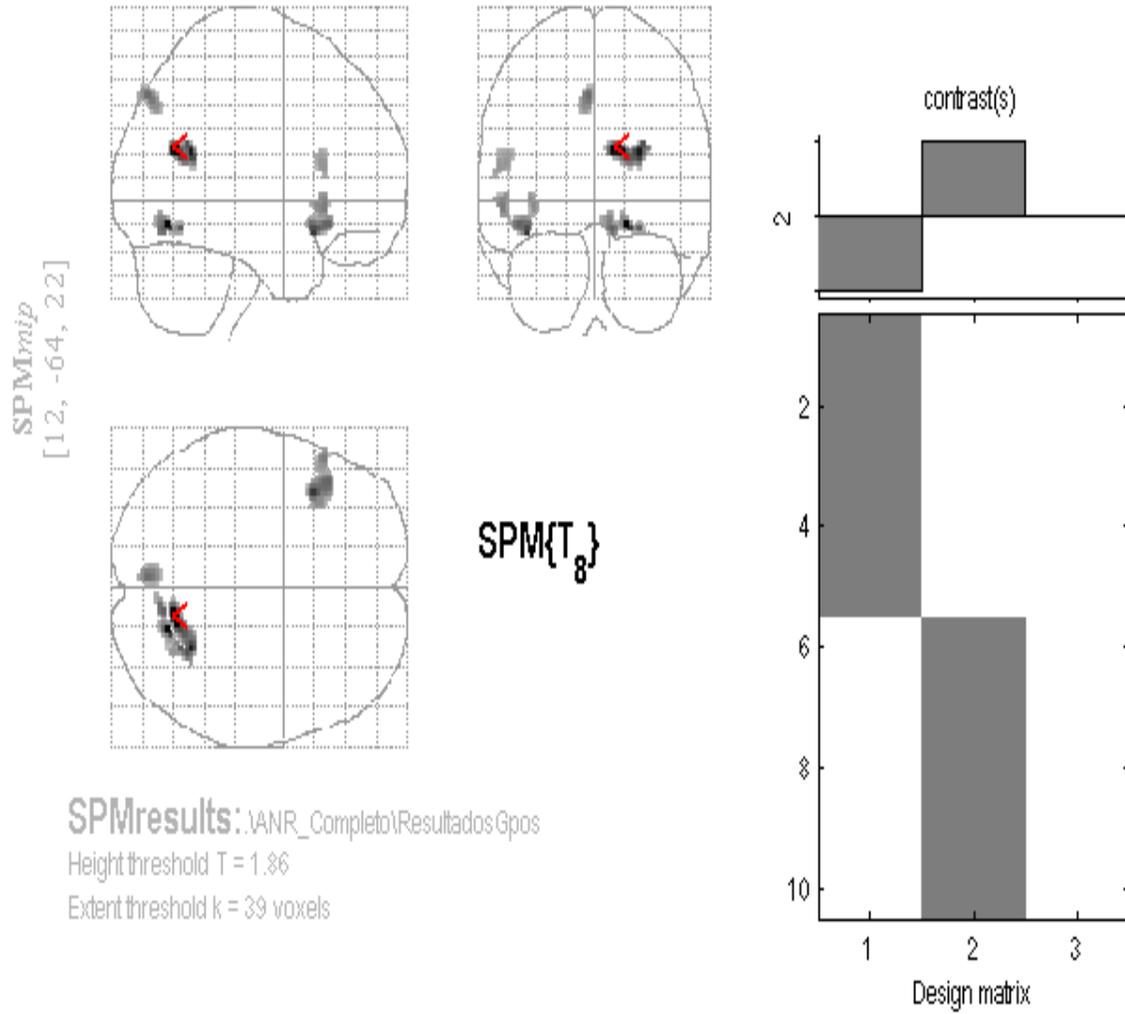
Las imágenes fueron procesadas con SPM2 (*Statistical Parametric Mapping software 2*) para el análisis de los datos de las secuencias de imágenes cerebrales (ver apartado de análisis de imágenes).

Al comparar las diferencias en las diferentes áreas activadas durante la **tarea** en los controles vs los pacientes, una vez fijado el nivel de significancia ($p=0.005$) y el umbral ($T=1.89$, 39 voxeles) , se encontraron tres regiones significativamente diferentes en la activación por voxeles: la corteza visual occipital ($t=3.33$, $p=0.005$), la corteza cingular ($t=4.89$, $p=0.001$) y la corteza prefrontal orbitofrontal y la dorsolateral izquierdas ($t= 3.89$, $p= 0.002$) (*tabla 1*). En la activación por *clusters* solo las regiones occipitales ($p=0.002$) y la corteza prefrontal dorsolateral ($p=0.002$) fueron significativas (*figura 3 Y 5*).

Al comparar las diferencias en las diferentes áreas activadas durante la **tarea** entre los pacientes vs los controles, una vez fijado el nivel de significancia ($p=0.001$) y el umbral ($T=3.36$, 35 voxeles), se encontraron dos regiones significativamente diferentes en la activación por voxeles (*tabla 2*): la corteza de la insula ($t=8.36$, $p= 0.001$) y el área frontomedial ($t=8.07$, $p=0.001$). En la activación por clusters la corteza frontomedial fue la significativamente diferente ($p=0.001$) (*figura 4 Y 5*).

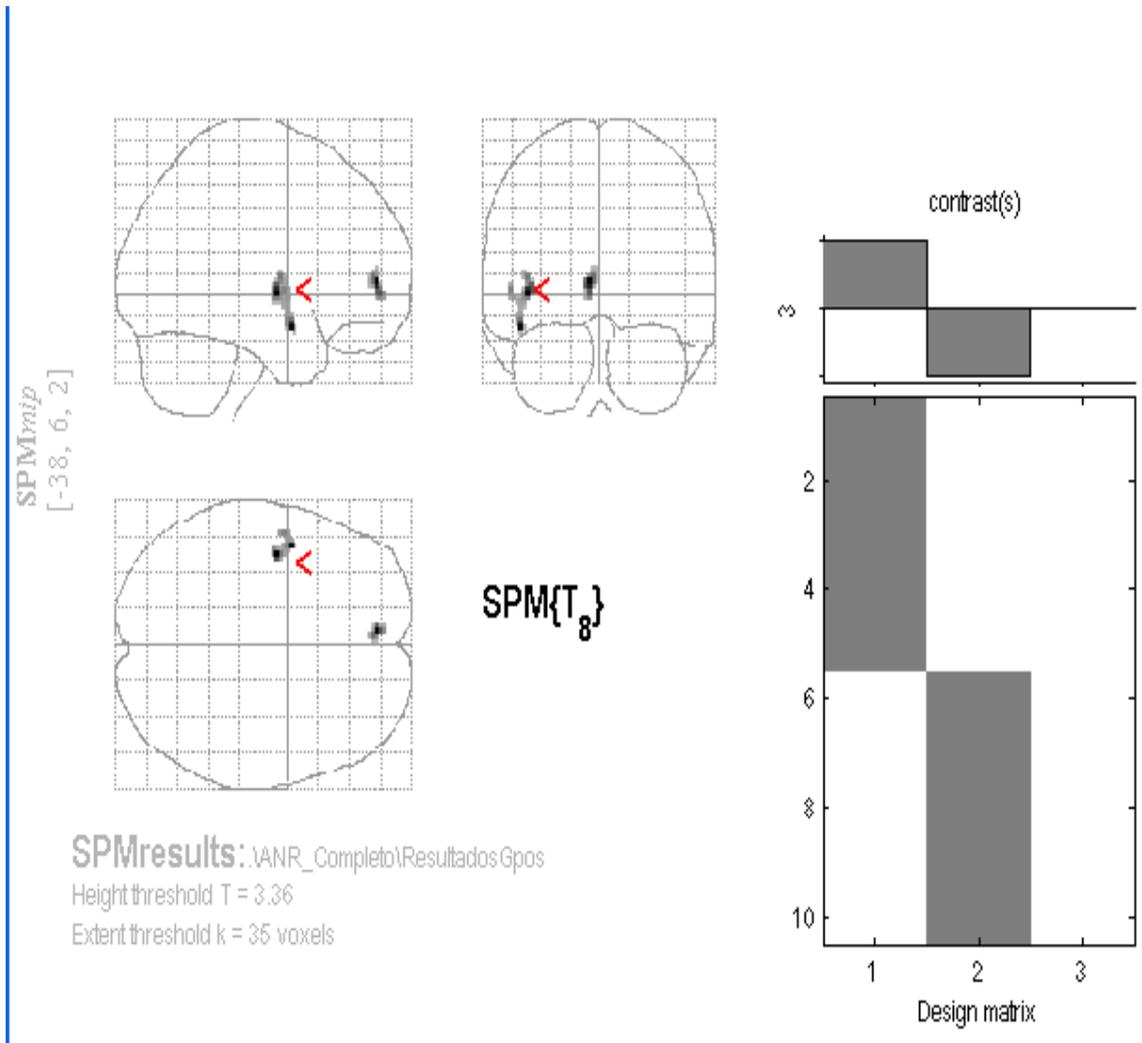
Las áreas significativas se expresan en mapas tridimensionales de *coordenadas de Talairach*, que a su vez pueden ser correlacionadas con áreas anatómicas y con áreas funcionales de Brodman

FIGURA 3 Controles vs Pacientes



Áreas cerebrales significativas en la activación por cluster, durante la realización de la tarea: Regiones occipitales ($p=0.002$) y la corteza prefrontal dorsolateral ($p=0.002$)

FIGURA 4: Pacientes vs Controles



Área cerebral significativa en la activación por cluster, durante la realización de la tarea: Corteza frontomedial ($p=0.001$)

FIGURA 5 AREAS DE ACTIVACIÓN POR CLUSTERS

A: Controles vs Pacientes B: Pacientes vs Controles

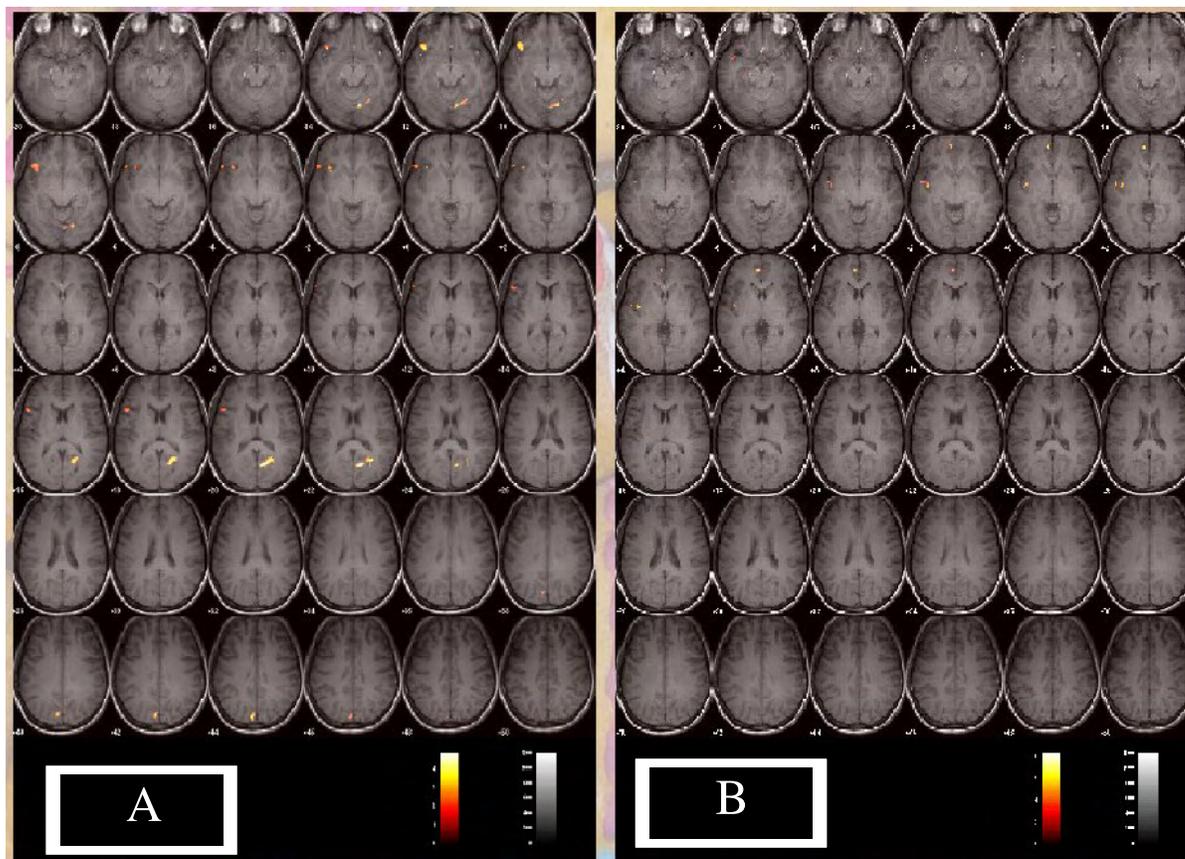


TABLA 1

Tabla 1. AREAS CEREBRALES SIGNIFICATIVAS EN LA ACTIVACION POR VOXELES, DURANTE LA REALIZACION DE LA TAREA EN EL GRUPO CONTROLES VS. PACIENTES (p=0.005)			
NIVEL DE SIGNIFICANCIA	COORDENADAS TALARAICH. (MM)		
P	X	Y	Z
0.001	12	-64	22
0.001	26	-54	20
0.003	18	-60	18
0.001	18	-68	-10
0.005	26	-60	-12
0.006	10	70	-12
0.002	-40	18	-14
0.006	-44	26	-10
0.011	-54	24	-2
0.008	-4	-80	44
0.020	-52	22	16

TABLA 2

Tabla 2. AREAS CEREBRALES SIGNIFICATIVAS EN LA ACTIVACION POR VOXELES, DURANTE LA REALIZACION DE LA TAREA EN EL GRUPO PACIENTES (p=0.001)			
NIVEL DE SIGNIFICANCIA	COORDENADAS TALARAICH. (MM)		
P	X	Y	Z
0.001	-42	-6	0
0.001	-46	2	-16
0.001	-42	-4	8
0.001	-6	52	6

11. DISCUSION

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación permiten plantear y discutir una serie de problemas teóricos y metodológicos.

Los pacientes y controles mostraron áreas de activación diferentes, lo que implica procesos neurológicos distintos entre las pacientes con anorexia nervosa restrictiva y las controles ante un mismo estímulo generador de apetencia a alimentos, sin embargo a la fecha no hay algún otro estudio de imagen que compare las áreas neurofuncionales entre pacientes anoréxicas y sujetos sanos por lo que resulta difícil la interpretación de los datos obtenidos. La gran mayoría de los estudios realizados con pacientes anoréxicas solo reporta variables clínicas asociadas al constructo "apetencia por alimentos".

Uno de los pocos estudios comparativos entre pacientes con trastornos de la conducta alimentaria y sujetos sanos lo realizó Geliebter y cols. (2006), reportando la activación de las áreas premotora derecha, corteza premotora ventral en pacientes con atracones en comparación con controles.

William y cols. (2006) evaluaron a sujetos sanos por medio de paradigma de apetencia por alimentos asociado a la valencia afectiva de los sujetos en el momento de la presentación del paradigma, por medio de fMRI con técnica BOLD, reportando la activación de la corteza orbitofrontal y medial ante la visualización de imágenes de alimentos y un afecto positivo, lo cual es contrario a los resultados obtenidos en este estudio para los sujetos sanos, aunque cabe mencionar que en nuestro estudio no se controló la valencia afectiva.

Esta diferencia entre las áreas involucradas pudiera estar en relación con los procesos cognitivos, conductuales y afectivos que observamos en las pacientes anoréxicas como lo son sobretodo la restricción de la ingesta alimentaria siendo congruente con lo reportado previamente en donde la restricción alimentaria es facilitada por estados de ánimo negativos, como generalmente suele suceder en pacientes con este tipo de patología (Hill, Weaver & Blundell, 1991); sin embargo sorpresivamente, a pesar de que la

aéreas cerebrales activadas en las pacientes con anorexia son distintas a las de los controles lo cual va de acuerdo con la hipótesis planteada, en este caso la corteza prefrontal medial es paradójicamente una área relacionada a alta apetencia alimentos (Tataranni, Gautier, Chen 1996) lo cual es un indicativo de que estas pacientes si reaccionan ante el estímulo visual de comida con apetencia y surge la pregunta de cómo es que logran bloquear este estímulo ya que lo referido por ellas es una ausencia de apetito.

A partir de los hallazgos encontrados se pueden plantear algunas limitaciones en el estudio dado el diseño metodológico del mismo; así tenemos que la n es pequeña, los controles y caso fueron ambos del sexo femenino, sin embargo no se parearon en cuanto a edad, no se controló de manera rigurosa el tiempo de ayuno, lo cual como anteriormente se ha mencionado es capaz de influir en el estado afectivo de las personas y aumentar la apetencia de pacientes y controles.

Habrá que tener en cuenta la posibilidad de que algunas de las áreas que no fueron significativas en el análisis por clusters pero si por voxeles estén implicadas en este proceso, como es el caso del área cingular en los controles lo cual puede interpretarse como advertencia consciente de un estímulo y en las pacientes el área insular que en su conexión con las sensaciones viscerales y con áreas límbicas pudiera integrar un mecanismo disociativo de una sensación como el apetito. Pelchat (1997), ya había reportado la asociación entre el cíngulo anterior, áreas hipocámpales, y la insula con la apetencia por alimentos en personas sanas, por lo que no es difícil argumentar que estas áreas pudieran estar relacionadas con la apetencia por alimentos, a pesar de que no fueron evidenciadas en este estudio

Hay evidencia de mecanismos similares ante algunos estímulos como el dolor en las pacientes con trastorno límite que se autolesionan (Schmahl, 2006).

Es necesario para extender estos resultados el ampliar la muestra lo cual podría aportar algunas otras áreas significativas, además es importante conformar un paradigma que distinga alimentos de bajo y de alto contenido calórico e incluir medidas clínicas de apetito, estilos de alimentación y valencia afectiva para ser correlacionadas con los hallazgos neuroanatómicos.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4° Ed. Text Revision, 2000.
2. BARBANO MF, CADOR M: Differential Regulation of the Consummatory, Motivational and Anticipatory Aspects of Feeding Behavior by Dopaminergic and Opioidergic Drugs. *Neuropsychopharmacology*, 31(7):1371-81, 2006.
3. BASDEVANT A, POUILLON M, LAHLOU N, LE BARZIC M, BRILLANT M, GUY-GRAND B: Prevalence of binge eating disorder in different populations of French women. *International Journal of Eating Disorders*, 18:309–315, 1995.
4. BERRIDGE KC, ROBINSON TE: Parsing reward. *Trends Neurosci*, 26:507–513, 2003.
5. CEPEDA-BENITO A, GLEAVES DH, WILLIAMS TL, ERATH SA: The development and validation of the State and Trait Food- craving Questionnaires. *Behav Ther*, 31:151–73, 2000.
6. CHRISTENSEN L: The effect of carbohydrates on affect. *Nutrition*, 13:503–514, 1997.
7. DAVID BENTON, RACHAEL T. DONOHOE: The effects of nutrients on mood Public Health. *Nutrition*, 2(3a):403–409, 1991.
8. DI CHIARA G: Dopamine in disturbances of food and drug motivated behavior: A case of homology. *Physiol Behav*, 86:9–10, 2005.
9. DYE L, BLUNDELL JE: Menstrual cycle and *Appetite* control: Implications for weight regulation. *Human Reproduction*, 12(6):1142–1151, 1997.
10. EL-KHATIB F, RAUCHENZAUNER M: Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. *Seizure*, 16(3):226-32, 2007.
11. FAIRBURN Y BROWNELL. Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook. 2 Ed. Gilford Press. 2002.
12. FEINSTEIN AR: *Principles of medical statistics*. Ed. Chapman y hall, 2002.

13. FLETCHER, KAREN J. PINE: How visual images of chocolate affect the craving and guilt of female dieters. *Appetite*, 48:211–217, 2007.
14. FIRST M. B., GIBBON M. Y COLS: “Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de Personalidad del Eje II del DSM-IV, SCID-II”. Ed Masson, 1999.
15. GELIEBTER A, LADELL T, LOGAN M: Responsivity to food stimuli in obese and lean binge eaters using functional MRI. *Appetite*, 46: 31–35, 2006.
16. GENDALL KA, JOYCE PR, SULLIVAN PF: Impact of definition on prevalence of food craving in a random sample of young women. *Appetite*, 28:63–72, 1997.
17. GENDALL KA, JOYCE PR, SULLIVAN PF, BULIK CM: Food cravers: characteristics of those who binge. *Int J Eat Disord*, 23:353–60, 1998.
18. GENDALL KA, SULLIVAN PF: Food cravings in women with a history of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 22:403–409, 1997.
19. GENDALL KA, SULLIVAN PF: Psychopathology and personality of young women who experience food cravings. *Addictive Behaviors*, 22(4):545-55, 1997.
20. GREENWAY FL, MARTIN CK: Using intranasal lidocaine to reduce food intake. *Int J Obes*, 31(5):858-63, 2007.
21. GIBSON E, DESMOND E: Chocolate craving and hunger state: implications for the acquisition and expression of appetite and food choice. *Appetite*, 32:219–40, 1999.
22. GORICA D. PETROVICH, CALI A: Medial Prefrontal Cortex Is Necessary for an Appetitive Contextual Conditioned Stimulus to Promote Eating in Sated Rats. *J. Neurosci*, 27(24):6436–6441, 2007.
23. HADDOCK CK, DILL PL: The effects of food on mood and behavior: Implications for the addictions model of obesity and eating disorders. *Drugs Soc*, 15:17–47, 2000.
24. HARVEY J, WING RR, MULLEN M: Effects on food craving of a very low calorie diet or a balanced, low calorie diet. *Appetite*, 21:105–15, 1993.
25. HETHERINGTON M., MACDIARMID JL: “Chocolate Addiction”. A preliminary study of its description and its relationship to problem eating. *Appetite*, 21:233-246, 1993.

26. HILL AJ, HEATON-BROWN L: The experience of food craving: A prospective investigation in healthy women. *Journal of Psychosomatic research*, 38: 801-814, 1994.
27. HILL AJ, WEAVER CF, BLUNDELL JE: Food apetencia, dietary restraint and mood. *Appetite*, 17:187–197, 1991.
28. HUETTEL S. Functional Magnetic Resonance Imaging. Sinauer Associates. 2004
29. KELLEY AE, BALDO BA, PRATT WE, WILL MJ: Corticostriatalhypothalamic circuitry and food motivation: Integration of energy, action and reward. *Physiol Behav*, 86:773–795, 2005.
30. KEMPS, EVA. TIGGEMANN, MARIKA: Reduction of Food craving through Concurrent Visuospatial Processing. *Int J Eat Disord*, 36:31–40, 2004.
31. KESKI-RAHKONEN A, BULIK CM: Eating styles, overweight and obesity in young adult twins. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61:822–829, 2007.
32. KISHI T, ELMQUIST JK: Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Molecular Psychiatry*, 10(2):132-46, 2005.
33. LEBOWITZ SF, HOEBEL BG: *Handbook of Obesity*. Ed. Chapman y hall, 319–21, 1998.
34. LIONEL LAFAY, FREDERIQUE THOMAS: Gender differences in the relation between food cravings and mood in an adult community: Results from the Fleurbaix Laventie Ville Sante´ Study. *Int J Eat Disord*, 29:195–204, 2001.
35. MELA DJ, ROGERS PJ: Food, eating and obesity. *Appetite*, 19(1):70-77, 1992.
36. MELA DJ, ROGERS PJ: Mood, food apetencia and food addiction as causes of overeating. *Appetite*, 19(1): 49-55, 1992.
37. MERCER ME, HOLDER MD: Food Craving, Endogenous opioid peptides and food intake: A review. *Appetite*, 29: 325-352, 1997
38. MICHENER W, ROZIN P: Pharmacological versus sensory factors in the satiation of chocolate craving. *Phys Behav*, 56:419–22, 1994.
39. MITCHELL JE, HATSUKAMI D, PYLE RL, ECKERT ED: Characteristics of 275 patients with bulimia. *Am J Psychiatry*, 142:482, 1985.

40. Ogawa S: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 9868-9872, 1990.
41. PELCHAT ML: Food craving in young and elderly adults. *Appetite*, 28:103–113, 1997.
42. ROGERS PJ, SMIT H: Food craving and food 'addiction': A critical review of the evidence from a biopsychosocial perspective. *Pharmac Biochem Behav*, 66:3–14, 2000.
43. SCHMAHL C Y COLS: Neural correlates of antinociception in Borderline Personality Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63:659-667, 2006.
44. SMIT HJ, ROGERS PJ: Potentially psychoactive constituents of cocoa-containing products. En M.M. Hetherington (Ed.), *Food Craving and addiction*. Surrey, UK: Leatherhead Publishing. 2001
45. TATARANNI PA, GAUTIER JF, CHEN K, Y COLS: Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(8):4569-74, 1996.
46. TERHI TUOMISTO, MARION M. HETHERINGTON: Psychological and physiological characteristics of sweet food "Addiction". *Int J Eat Disord*, 25:69–175, 1999.
47. WEINGARTEN HP, ELSTON C: Food craving in a college population. *Appetite*, 17:167–75, 1991.
48. WEINGARTEN HP, ELSTON C: The phenomenology of food cravings. *Appetite*, 15:231–46, 1990.
49. WILLIAM DS, KILLGORE: Affect Modulates Appetite-Related Brain Activity to Images of Food. *Int J Eat Disord*, 39:357–363, 2006.
50. WURTMAN, J.J: Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obesity Research*, 3(Suppl. 4):477–480, 1995.
51. ZELLNER DA, GARRIGA-TRILLO A, ROHM E, CENTENO S, PARKER S. Food liking and craving: a cross-cultural approach. *Appetite*, 33:61–70, 1999.

12. ANEXOS

FIGURA 1



Fig. 1.- Fotografías de comidas que se consideraron relacionadas con la cultura gastronómica mexicana y fueron apetecibles