Consejos Científicos

Nacional

Roberto Canay
UMSA, USAL, Argentina
Verónica Brasesco
UMSA, USAL, Argentina
Andres Febbraio
UBA, UMSA
Diego Feder
U. Maimónides, Argentina
Héctor Fernández-Álvarez
U. de Belgrano, Argentina
María de los Á. López Geist
APSA, Argentina
Alicia Losoviz
FELAIBE, Argentina
Humberto Mesones
Ac. Nac. de Medicina, Argentina
Lucía Rossi
UBA, Argentina
María Lucrecia Rovaletti
UBA, CONICET, Argentina
Fernando Silberstein
UBA, UNR, Argentina
Roberto Sivak
U. Maimónides, Argentina
Humberto Tittarelli
CISM, Argentina
Patricia Weismann
UNMDP, Argentina

Internacional

Jorge Acevedo Guerra
Santiago – Chile
Renato D. Alarcón
Lima – Perú; Rochester – EUA
Rubén Ardila
Bogotá – Colombia
Demetrio Barcia
Murcia – España
Helio Carpintero
Madrid – España
Jorge A. Costa e Silva
Rio de Janeiro – Brasil
Otto Dörr Zegers
Santiago – Chile
Alejandro Gómez
Santiago – Chile
René González Uzcátegui
San José - Costa Rica
Itzhak Levav
Jerusalem – Israel
Facundo Manes
Buenos Aires – Argentina
Juan Mezzich
Pittsburgh – EUA
Driss Moussaoui
Casablanca, Marruecos
A. Rafael Parada
Santiago – Chile
Duncan Pedersen †
Montreal, Quebec - Canadá
Héctor Pérez-Rincón
México D.F. – México
Juan Matías Santos
Madrid – España
Norman Sartorius
Ginebra – Suiza
Hernán Silva Ibarra
Santiago – Chile
Carlos Sluzki
Santa Barbara – EUA
Tomás Ortiz
Madrid – España
Benjamín Vicente
Concepción – Chile
Sergio Villaseñor Bayardo
Guadalajara – México
Ana María Zlachevski Ojeda
Santiago – Chile

Comité Honorífico

Francisco Alonso-Fernández
UCM – España.
Fernando Lolas Stepke
Universidad de Chile – Chile.
Luis Meyer
Fundación Acta – Argentina.

acta
PSIQUIÁTRICA Y PSICOLÓGICA DE AMÉRICA LATINA

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina es una publicación científica sin fines de lucro, propiedad de la Fundación ACTA Fondo para la Salud Mental, fundada por Guillermo Vidal en 1954, que tiene por objeto fomentar el desarrollo de la psiquiatría, la psicología y las neurociencias en lengua española y sus relaciones interdisciplinarias, en sus varias orientaciones, con las ciencias sociales y los fundamentos epistemológicos y metodológicos de las mismas.

Aparece regularmente cuatro veces al año —en marzo, junio, septiembre y diciembre— en versión impresa (ISSN 0001-6896) y a partir de 2014 y con la misma regularidad, en versión en línea (ISSN 2362-3829).

Incorporada por CONICET y CAICYT al Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas en el área Ciencias Biológicas y de la Salud. Indexada en LATINDEX, LILACS, PSICODOC, PsycINFO, ESCI-Thomson Reuters, figura en tales registros abreviada como: *Acta Psiquiátr Psicol Am Lat*.

Director Fundador
† **Guillermo Vidal** [1917-2000]

Director
Hugo R. Mancuso Universidad de Buenos Aires, CONICET
director@acta.org.ar

Consejo Académico
Ricardo Aranovich Fundación Acta Fondo para la Salud Mental
raranovich@hotmail.com
Pascual Gargiulo Universidad Nacional de Cuyo, CONICET
gargiulo@lab.cricyt.edu.ar
Ana Lía Kornblit Universidad de Buenos Aires, CONICET
alkornblit@gmail.com
Gustavo A. Mäusel Universidad del Museo Social Argentino
gustavo.mausel@umsa.edu.ar
Edith Serfaty Academia Nacional de Medicina, Argentina
edithserfaty@yahoo.com
GustavoTafet Universidad Maimónides, Argentina.
psychiatry@maimonides.edu

Secretaria de Redacción
Alejandra Niño Amieva Universidad de Buenos Aires, Argentina.
editor@acta.org.ar

Corrección
María Mercedes Niklison
Traducción
Ana María Morilla
Diagramación
María Rosa Alvarez

Responsable Administrativo
Ignacio Burgo. Fundación Acta Fondo para la Salud Mental, Argentina.
ignacio.burgo@acta.org.ar

Administración
Marcelo T. de Alvear 2202, piso 3° (Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires) C1122AAJ
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, R. Argentina, TE: (5411) 4897-7272;
fuacta@acta.org.ar

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 091317
ISSN 0001-6896 (impresa)
ISSN 2362-3829 (en línea)

© Fundación ACTA, Fondo para la Salud Mental. Todos los derechos reservados - Ley 11.723. Hecho el depósito que marca la ley.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio sin previo consentimiento de Fundación Acta. Los artículos y notas firmadas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Este número se terminó de imprimir en junio de 2018.

Acta Psiquiátr Psicol Am Lat. 2018; 64(2): 111-135

Traducción

Interocepción, conectividad funcional y procesamiento afectivo en el Trastorno de Despersonalización-Desrealización

Lucas Sedeño, Blas Couto, Margherita Melloni, Andrés Canales-Johnson, Adrián Yoris, Sandra Baez, Sol Esteves, Marcela Velásquez, Néstor Singer, Edinson Muñoz, Pablo Barttfeld, Mariano Sigman, Rafael Kichic, Dante Chialvo, Facundo Manes, Tristan A. Bekinschtein, Adolfo M. García, Agustin Ibanez

Dr. Lucas Sedeño
. Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

Dr. Blas Couto
Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

La afiliación de los restantes coautores se consigna al final del trabajo.

Este trabajo surge como traducción actualizada del siguiente artículo: Sedeño L, Couto B, Melloni M, Canales-Johnson A, Yoris A, Baez S, Esteves S, Velásquez M, Barttfeld P, Sigman M, Kichic R, Chialvo D, Manes F, Bekinschtein T & Ibanez A. How do you feel when you can't feel your body? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder. PLOS ONE. 2014; 9(6): e98769. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098769. La investigación fue apoyada por fondos de CONICET; CONICYT/FONDECYT Regular (1170010); FONDAP (15150012); Programa Interdisciplinario de Investigación Experimental en Comunicación y Cognición (PIIECC), Facultad de Humanidades, USACH; Proyecto Basal USACH USA1398_ME112214; y la Fundación INECO

Fecha de recepción: 07/04/2018
Fecha de aceptación: 18/05/2018

Correspondencia
Dr. Adolfo M. García.
Pacheco de Melo 1860, C1126AAB.
Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina;
adolfomartingarcia@gmail.com

El Trastorno de Depersonalización-Desrealización (TDD) se manifiesta típicamente como una alteración de la conciencia del propio cuerpo. La interocepción, definida como el procesamiento cognitivo de las señales corporales, ha sido ampliamente considerada como un proceso clave para la conciencia del cuerpo. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue investigar si existen diferencias sistemáticas en el procesamiento interoceptivo entre un paciente con TDD y un grupo control, que podrían explicar los síntomas en la conciencia corporal sufridos en esta enfermedad. Para evaluar la interocepción, se utilizó una tarea de detección de latidos junto con medidas de conectividad funcional, derivadas de redes en tres estados atencionales distintos: interoceptivo, exteroceptivo, y reposo propiamente dicho (*mind-wandering* en inglés). Además, se evaluaron las habilidades empáticas para investigar el vínculo entre interopcepción y la experiencia afectiva. El paciente con TDD presentó alteraciones, comparado con el grupo control, en la tarea de detección de latidos. Más aún, en relación a la conectividad funcional, se encontró una conectividad cerebral global menor en el paciente en relación al grupo control únicamente durante los estados interoceptivos. A su vez, el paciente presentó un patrón particular de déficits en la tarea de empatía. Nuestros resultados sugieren que alteraciones en mecanismos neuronales y procesos cognitivos asociados a la percepción de señales corporales estarían vinculados a la fenomenología del TDD.

Palabras clave: Trastorno de despersonalización–desrealización – Interocepción – Conectividad funcional.

Interoception, Functional Connectivity and Emotional Processing in Depersonalization-Derealization Disorder

Depersonalization-Derealization Disorder (DD) typically manifests as a disruption of body self-awareness. Interoception (namely, cognitive processing of body signals) has been extensively considered as a key processing for body self-awareness. Against this background, this study aimed to investigate whether there are systematic differences in interoception between a patient with DD and controls that might explain the disembodiment symptoms of this disease. To assess interoception, we utilized a heartbeat detection task and measures of functional connectivity derived from fMRI networks in interoceptive/exteroceptivo/mind-wandering states. Additionally, we evaluated empathic abilities to test the association between interoception and emotional experience. The patient evinced impaired performance in the heartbeat detection task, alongside lower global brain connectivity only in the interoceptive state. He also presented a particular pattern of impairments in affective empathy. To our knowledge, this is the first experimental study on the relationship between interoception and DD combining behavioral and neurobiological measures. Our results suggest that altered neural mechanisms and cognitive processes regarding body signaling might be engaged in DD phenomenology. Moreover, our study contributes experimental data to the comprehension of brain-body interactions and the emergence of self-awareness and emotional feelings.

Key words: Depersonalization – Derealization Disorder – Interoception – Functional connectivity.

Introducción

Entre el 0.95% [78] y el 2.4% [65] de la población general sufre de Trastorno de Depersonalización-Desrealización (TDD) [4], un síndrome caracterizado por la alteración de la conciencia de sí mismo [109]. Se describen cuatro componentes principales en este trastorno: *1)* sensación de distanciamiento corporal, que se refiere la experiencia subjetiva de separación o desconexión del cuerpo; *2)* insensibilidad emocional subjetiva, descripta como una alteración de la experiencia emocional y de empatía afectiva; *3)* recuerdos anómalos subjetivos, caracterizados por la ausencia del tono emocional en el recuerdo de información personal; y *4)* desrealización, que es un estado en el cual el paciente experimenta una sensación de sentirse perdido o ajeno al entorno [109].

A diferencia de las experiencias de alucinación y delirio en otros cuadros neuropsiquiátricos, los pacientes con TDD identifican que sus experiencias anormales son fenómenos subjetivos y no representan la realidad objetiva [64].

En relación al perfil de cognición social y emocional, los pacientes con TDD evalúan imágenes desagradables con menores niveles de emocionalidad [92] o de activación [111] que controles sanos. Estudios, basados en el coeficiente de empatía (CE, un cuestionario de autoreporte de empatía) [76], muestran déficits en las habilidades empáticas de estos pacientes [77], lo que es consistente con los bajos puntajes que además obtienen en el uso espontáneo de habilidades interpersonales, y en sus dificultades para comprender situaciones sociales en forma intuitiva [76, 77]. Más aún, los pacientes con TDD presentan una ausencia de activación fisiológica en respuesta a narraciones emotivas [42, 77].

Investigaciones basadas en resonancia magnética funcional (RMNf) muestran, en estos pacientes, una actividad disminuida de regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento emocional —tales como la corteza insular (CI) anterior, la amígdala, el hipocampo, el giro temporal superior y la corteza cingulada anterior (CCA)— durante la presentación de estímulos emocionales [79, 81, 82, 92]. A pesar de esto, los pacientes con TDD tiene una expresión emocional general adecuada [109]. Esta discrepancia entre la experiencia subjetiva y la expresión de emociones apoya la idea que en el TDD existe una alteración del proceso que permite acceder conscientemente a las emociones (usualmente denominado conciencia emocional), en lugar de una disfunción global del procesamiento emocional [109].

Un programa de investigación complementario ha determinado de forma consistente una relación entre la interocepción (definida como la percepción de información aferente de las vísceras del cuerpo), la empatía, y la conciencia emocional [2, 30, 32, 38, 49, 54, 67, 84, 95, 96, 103]. En esta línea, se ha mostrado que las personas con mayor sensibilidad interoceptiva evalúan estímulos emocionales positivos y negativos como más excitantes, intensos y estresantes [95].

Consecuentemente, investigaciones con neuroimágenes muestran una extensa superposición entre los sustratos neuronales que subyacen a experiencias empáticas, emocionales e interoceptivas [2, 19, 29-31, 37-39, 61, 75, 84, 94, 117], lo que sugiere la existencia de mecanismos compartidos para el procesamiento de estos procesos. Las áreas del cerebro que comúnmente se relacionan en esta red son la CI, la CCA y la corteza somatosensorial (CS) [2, 26, 27, 29, 38, 56, 69, 73]. La CI posterior y medial son áreas importantes para la percepción y censado de los estados viscerales, mientras que su parte anterior integra estos estados con el procesamiento cognitivo central [26, 69], permitiendo que la condición fisiológica del cuerpo obtenga representación consciente en la forma de sensaciones subjetivas [30, 32, 38, 68]. La CS se ha descrito como una vía interoceptiva complementaria [27, 73] y varios estudios apoyan su rol en el procesamiento de la empatía por dolor [71, 74, 88], la empatía cognitiva [7, 102], la percepción y el reconocimiento de emociones [3, 93] y en su activación ante la observación de acciones físicas realizadas por otros individuos [5, 6].

La posible relación entre los síntomas del TDD y la interocepción está apoyada por estudios con RMNf en sujetos sanos que muestran que la CI posterior derecha está involucrada en la experiencia subjetiva de la identidad entre la persona y su cuerpo [120], y que la sensación de la pérdida de control de movimiento se asocia con una merma en la activación de esta región junto con un

aumento en la activación de la CS [51]. Además, también se ha relacionado esta región con la capacidad de acceder conscientemente a la experiencia corporal [120]. Los estudios sobre lesiones apoyan el rol de la CI posterior derecha en el acceso consciente a la corporalidad de las extremidades y las acciones propias [10, 70]. Como se mencionó anteriormente, la CI posterior y la CS se consideran vías nodales de las aferencias viscerales. En consecuencia, si los síntomas de distanciamiento del cuerpo, se asocian con una deficiencia de la conciencia interoceptiva, es posible que los pacientes con TDD también presenten deficiencias en la percepción de la información visceral del cuerpo, lo que puede llevar a una percepción inadecuada del propio estado corporal.

Aunque algunos autores han sugerido que las deficiencias en interocepción podrían subyacer a la sintomatología del TDD [80, 108], sólo un estudio encontró alteraciones en un marcador cortical de este dominio [104]. Al combinar ambos grupos de literatura descrita, se infiere que los síntomas del TDD podrían estar relacionados a una alteración del procesamiento interoceptivo; y que la fisiopatología del síndrome podría estar asociada con deficiencias en la percepción e integración de la información visceral. Ello implicaría una experiencia inadecuada del estado corporal y, en consecuencia, alteraciones en la experiencia emocional y empática.

Para examinar esta hipótesis, se realizó una evaluación interoceptiva a JM, un paciente con un diagnóstico exacerbado y primario del TDD. Sus experiencias corporales y distorsiones somatonsensoriales severamente anómalas (descritas en Materiales y metodología) representan una excelente oportunidad para examinar la conciencia interoceptiva. En este estudio [106], se incluyeron pruebas cognitivas, tareas de empatía, monitoreo de latidos del corazón y medidas de conectividad funcional derivadas de redes de RMNf durante estados de interocepción comparados con otros estados atencionales.

□ ateriales y metodología[1]

Participantes

El paciente JM es un hombre de 23 años con TDD como diagnóstico primario. El diagnóstico se determinó por un experto en TDD siguiendo los criterios de la quinta edición revisada del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales [4]. Adicionalmente, JM obtuvo un puntaje superior a la línea de corte (71) para la Escala de despersonalización de Cambridge (CDS). Se evaluó la comorbilidad con trastornos de ansiedad mediante la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos Eje I del DSM-IV [52]. Tal como señala la descripción clínica del TDD [11, 86, 89, 118], el paciente cumple con los criterios para ansiedad social y trastorno generalizado de ansiedad.

Sus principales quejas fueron los síntomas continuos del TDD, particularmente aquellos clasificados como experiencias corporales anómalas. También presentó distorsiones somatosensoriales, síntomas comunes al TDD (aunque no son privativos del mismo): sentía que sus manos cambiaban de tamaño, volviéndose más grandes o pequeñas, y que su cuerpo estaba flotando o levitando. Estas experiencias invariablemente gatillaban una sensación de pérdida de control, seguidas de estrategias de distracción para minimizar los síntomas (por ejemplo, escuchar música). Para este estudio, se evaluaron dos muestras de controles. Se reclutaron cinco hombres sanos, de similar edad y nivel educativo que JM, para realizar evaluaciones neuropsicológicas y clínicas, una tarea interoceptiva y un registro de RMNf en reposo. Este grupo será denominado con las siglas CEI (control para la evaluación interoceptiva). Un segundo grupo de cinco hombres sanos, también de similar edad y nivel educativo que el paciente, fueron evaluados con un cuestionario de auto-reporte sobre reactividad interpersonal y una tarea experimental de empatía. Este grupo será denominado con las siglas CEE (control para la evaluación de empatía). Los participantes de ambos grupos no presentaban historial de abuso de drogas, tampoco problemas neurológicos ni psiquiátricos.

Tanto el paciente como el resto de los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado antes de la evaluación, aprobado por el comité de ética del Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), y en acuerdo con la Declaración de Helsinki.

[1] La información adicional del artículo puede consultarse en el siguiente enlace: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098769#s6.

evaluaciones y adquisición de datos
- Evaluación clínica y neurosicológica
Los participantes de la muestra CEI completaron la versión en español de la CDS [87], con el propósito de eliminar cualquier sujeto que obtuviese resultados cerca del corte de esta escala. Más aún, se administró el Inventario de depresión de Beck (BDI) [17] y el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rango (STAI) [113] para evaluar el estado anímico y afectivo, respectivamente. Finalmente, este grupo control fue evaluado con el INECO *Frontal Screening* (IFS) [119]. El IFS evalúa funciones ejecutivas incluyendo las siguientes sub-tareas: series motoras, instrucciones conflictivas, control inhibitorio verbal, abstracción, repetición de dígitos atrás, memoria de trabajo visual y una tarea de go/no go.

- Medición de comportamiento interoceptivo: tarea de detección de latidos del corazón
El paciente y los controles del grupo CEI realizaron una tarea de detección de latidos del corazón (*HBD*, del inglés *heartbeat detection task*), que ha sido validada y aplicada en estudio previos [24, 25, 27, 56, 85, 126, 127]. En la HBD, se solicita a los participantes que presionen una tecla en un teclado de computador siguiendo los latidos de su corazón en diferentes condiciones. Esta prueba fue seleccionada con base en sus diferencias y ventajas para esta investigación respecto de otros paradigmas para evaluar interocepción. Así, por ejemplo, la tarea de discriminación de latidos cardíacos [124], otro paradigma utilizado en la evaluación de este dominio, presenta un posible factor de interferencia [91], introducido por la naturaleza de las instrucciones, ya que requieren que los participantes presten atención tanto a las sensaciones endógenas de los latidos, como también a pistas auditivas o visuales. En comparación las tareas de monitoreo mental [103], otro paradigma ampliamente usado en los estudios interoceptivos, la HBD tiene la ventaja de medir las respuestas correctas e incorrectas, y evaluar el desempeño de los participantes después de una retroalimentación auditiva. Durante la HBD, la señal electrocardiográfica (ECG) se registró con un circuito compuesto por un amplificador AD620 y un filtro pasa banda (bajo 0.05 Hz, alto 40 Hz), analógicamente conectado a la tarjeta de sonido de un computador portátil. A cada participante se le colocaron tres electrodos adhesivos Ag/Ag-Cl (uno debajo de la clavícula derecha, otro debajo de las costillas izquierdas y uno en el tobillo) junto con audífonos para la recepción de estímulos auditivos. La señal fue procesada en línea con una secuencia de comandos de *Psycht oolbox* operando en una plataforma *Matlab (MathWorks).*

La tarea comienza con la evaluación de dos condiciones (control de habilidades de respuesta motora). En la primera condición, se indica a los participantes que escuchen una grabación de latidos del corazón que presenta una frecuencia constante (60 lpm). En la segunda, deben escuchar una grabación que fue previamente manipulada para tener una frecuencia variada e inconstante. Luego, se les indica que presten atención a sus propios latidos dos veces sin ninguna retroalimentación ni ayuda de los latidos en su cuello o muñecas (primera y segunda condición interoceptiva). Posteriormente, se les da la misma instrucción junto con una retroalimentación auditiva simultánea de su corazón, mediante registros en línea del ECG (condición de retroalimentación). Finalmente, se les indica nuevamente que escuchen sus propios latidos sin ningún tipo de retroalimentación, instrucción que también se repite dos veces (tercera y cuarta condición interoceptiva). Se comparó el desempeño de los participantes a lo largo de las condiciones para determinar si estaban sintiendo o no las sensaciones de los latidos del corazón (ver procesamiento de datos y análisis más abajo) mediante una medida de respuesta de precisión. Además, dado que estudios previos han reportado una asociación del desempeño interoceptivo con el índice de masa corporal (IMC) [99], éste fue evaluado en todos los participantes.

- Adquisición de RMNf en estados de reposo
Se adquirieron imágenes funcionales utilizando un Philips Intera 1.5T con una antena convencional. Se obtuvieron treinta y tres cortes axiales (5mm de diámetro) cubriendo todo el cerebro, paralelo al plano que conecta las comisuras anterior y posterior [tiempo de registro (TReg) =2777 ms, tiempo de *echo* (TE) =35 ms, ángulo de giro=90]. El paciente JM y el grupo CEI realizaron tres estados de reposo con distinta manipulación atencional duraron 10 minutos cada uno: exterocepción, interocepción, y reposo, propiamente dicho. En la primera condición se

solicitó a los participantes que focalizaran su atención hacia la secuencia de sonidos generados por el ruido del escáner, y que los contaran en silencio. El objetivo de esta instrucción fue manipular su atención y centrarla directamente en estímulos exógenos. En la siguiente condición, interocepción, se indicó a los participantes que se concentraran en sus ciclos respiratorios, y en sus latidos cardíacos. Finalmente, en la condición de estado de reposo, se les solicitó que pensaran en qué habían hecho ese día desde que despertaron o qué iban a hacer el resto del día. En las tres condiciones, se les requirió a los sujetos que mantuviesen los ojos cerrados y evitaran moverse o quedarse dormidos.

- Tareas de empatía

El paciente y los participantes del grupo CEE completaron dos tareas para medir empatía: el Cuestionario de auto-reporte de Reactividad Interpersonal (IRI, del inglés *Interpersonal Reactivity Index*) y un paradigma de empatía por dolor (ED). El IRI [43] es un cuestionario de auto-reporte de 28 preguntas que mide tanto los componentes afectivos como los cognitivos de la empatía. Comprende cuatro sub-escalas: *1)* Fantasía (F), que evalúa en qué grado una persona se identifica a sí misma con personajes ficticios; *2)* Toma de Perspectiva (TP), que evalúa en qué medida los individuos tratan de adoptar el punto de vista de otro; *3)* Preocupación Empática (PE), que indica cuántos sentimientos de calidez, compasión y preocupación por los otros experimenta; y *4)* Angustia Personal (AP), que evalúa los sentimientos de ansiedad y molestia cuando se enfrenta a una experiencia negativa de otro individuo.

En la ED se evalúa la empatía en el contexto de daño intencional y accidental [8, 9, 28, 47, 62]. En esta prueba, se muestran 24 situaciones animadas a los participantes. Cada situación muestra una de tres clases de interacción entre dos personas: una situación donde una persona intencionalmente infringe dolor físico (agente activo) a otra persona (agente pasivo), por ejemplo, alguien golpea a otra persona con un bate en el estómago a propósito (situación de dolor intencional); otro tipo de situación donde una persona causa dolor físico a otra por accidente (situación de dolor accidental), por ejemplo, una persona retrocede con su bicicleta y accidentalmente golpea a alguien; y una tercera clase en la que dos personas interactúan en una situación neutral (situación de control), por ejemplo, una persona le da un libro a la otra [47].

Luego de observar cada uno de los videos, se pide a los participantes que presionen un botón tan pronto hayan comprendido la situación, y luego deben responder siete preguntas: *1)* ¿la acción fue realizada a propósito? (evaluación de los aspectos cognitivos de empatía [intencionalidad] mediante un Sí o No); *2)* ¿qué tan triste te sientes por el daño causado a la persona? (evaluación de aspectos afectivos de empatía [preocupación empática]); *3)* ¿qué tan molesto te sientes por lo que pasó en la situación? (evaluación de la molestia hacia la situación); *4)* ¿qué tan mala persona es el agresor? (evaluación de la intención del agresor de herir a la víctima [comportamiento dañino]); *5)* ¿qué tan feliz se siente por la persona que cometió la acción? (evaluación de la valencia hacia la acción); *6)* ¿qué tan inapropiada fue la acción? (evaluar el grado de corrección de la acción); y *7)* ¿cuánto castigo le daría al agresor? (evaluación de los aspectos morales de castigo). Las preguntas de la dos a la siete se responden mediante una escala visual análoga computarizada que va de -9 a 9. El significado de los extremos de la escala depende de la pregunta, por ejemplo, en la pregunta «¿Qué tan triste te sientes por el daño causado a la persona?», un extremo de la barra es «Me siento muy triste» y el otro extremo es «No me siento para nada triste». En esta tarea, se midieron la precisión y el tiempo de respuesta (TR) en la primera pregunta, mientras que se midió la clasificación (juicios relacionados con la empatía) y el TR en las preguntas de la dos a la siete. El TR indica el tiempo que pasó desde el momento en que la pregunta apareció hasta cuando el participante respondió. Antes de la prueba, todos los participantes realizaron una sesión de práctica con situaciones similares para asegurar que hayan entendido correctamente las instrucciones.

Procesamiento de datos y análisis

- Tarea de detección de latidos del corazón

Para evaluar el desempeño en la Tarea de detección de latidos del corazón (*HDB*, del inglés *Heart-beat detection task*), se utilizó un índice que normaliza las respuestas correctas

basándose en el total de latidos (índice de precisión). Éste permite comparar a los participantes controlando por las diferencias de frecuencia cardíaca. Se utilizó una ecuación modificada de una propuesta por Schandry para su método de seguimiento mental de latidos del corazón [25, 27, 56, 85, 126]. Schandry utiliza el total de latidos contados mentalmente y el total de latidos grabados como medidas para este índice. El método de seguimiento propuesto en este estudio permite discriminar la respuesta correcta de los participantes de sus respuestas incorrectas. Para separarlas, cada respuesta motora se compara con una ventana de tiempo específica para cada latido grabado; si la respuesta se encuentra dentro del margen temporalmente correspondiente para cada latido, ésta se considera correcta (la ventana de tiempo se determina por la frecuencia cardíaca del participante: entre 0.125 milisegundos antes y 0.750 milisegundos después del latido para una frecuencia cardiaca menor a 69.76; entre 0.1 milisegundos antes de 0.6 después para frecuencias entre 69.75 y 94.25; y 0.075 milisegundos antes y 0.4 milisegundos después para frecuencias mayores a 94.25). La suma total de todas las respuestas de los participantes que cumplieron con estos criterios temporales son consideras como respuestas correctas [55, 56, 85, 126].

En consecuencia, la ecuación de precisión utilizada es la siguiente:

$$1 - \left(\frac{Latidos\ grabados - total\ de\ respuestas\ correctas}{Latidos\ grabados}\right)$$

Se calculó un índice de precisión para cada condición de la tarea que puede variar entre 0 y 1, con puntajes altos, indicando pequeñas diferencias entre las respuestas correctas y los latidos grabados.

- Pre-procesamiento de RMNf y análisis de Teoría de Grafos

Las imágenes funcionales fueron preprocesadas utilizando un *software* de mapeo paramétrico estadístico (SPM8; http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Se corrigieron los tiempos adquisición de cada corte, y se alinearon al primer corte de adquisición de cada volumen, para corregir movimientos de cabeza entre registros. Dichos parámetros mostraron que no hubo ningún movimiento superior a 3 mm, o movimientos de rotación mayores a 3 grados de rotación [115]. Las imágenes estructurales-anatómicas T1 fueron co-registradas a una imagen media creada utilizando volúmenes realineados. Luego se calcularon los parámetros de normalización entre la imagen T1 co-registrada y el patrón estándar MNI T1 para los registros. Posteriormente los datos fueron suavizados utilizando un *kernel* gaussiano isotrópico con un tamaño a media altura de 8 mm para ajustar las diferencias anatómicas entre los participantes (estos procedimientos se realizaron siguiendo pasos de pre-procesamiento descritos en estudios previos [1, 15, 56-58, 105-107]).

Para estimar las medidas de grafos, se extrajeron, basándose en un Atlas de 116 regiones de interés (RDIs) [121], la media temporal de la señal BOLD de cada una de estas regiones. Estas series de tiempo se utilizaron posteriormente para construir una red de conectividad funcional de 116 regiones o nodos para cada participante y condición. Se usó una transformada de *wavelet* para elaborar matrices de conectividad a partir de estas series temporales [116]. Se siguió el mismo procedimiento descrito por Supekar y colaboradores [116], y utilizado por nuestro equipo [15]. Primero, se aplicó una discreta de máxima superposición a cada una de las series de tiempo para establecer la señal contribuyente en los siguientes tres componentes de frecuencia: escala 1 (0.13 a 0.25 Hz), escala 2 (0.06 a 0.12 Hz) y escala 3 (0.01 a 0.05 Hz). Las frecuencias de la escala 3 se encuentran en el rango de correlaciones de frecuencia lenta, en consecuencia, las matrices basadas en esta frecuencia se utilizaron para todos los análisis posteriores [53, 97]. Estas matrices de conectividad describen las correlaciones dependientes de la frecuencia temporal, una medida de conectividad funcional entre regiones del cerebro espacialmente distantes.

Para calcular las medidas de Teoría de Grafos, se aplicó el mismo procedimiento usado en trabajos publicados anteriormente [13-16, 56, 57, 83, 105, 107]. Esta metodología comprende la conversión de las matrices de conectividad en matrices binarias no dirigidas estimadas mediante la aplicación de un umbral t sobre el valor de correlación, para determinar el límite en que dos RDIs se conectan. Se usó un amplio rango de valores de umbral de correlación de $0.0005<t<1$, con

incrementos de 0.001. Los resultados de este procedimiento fueron 1.000 redes binarias no dirigidas para cada uno de los tres macro estados de reposo (exterocepción, interocepción y reposo). Luego, las siguientes medidas de grafos se calcularon utilizando el *toolbox* BCT [114]: *1)* grado (K, también denominado *degree* en inglés), representa el número de conexiones que unen un nodo con el resto de la red [23]; *2)* longitud de ruta característica (L), es el promedio del número mínimo de caminos que deben ser cruzadas de un nodo a cualquier otro nodo de la red, y es tomado como una medida de integración [123]; *3)* coeficiente de agrupamiento promedio (C) indica qué tan fuerte los nodos de una red se interconectan localmente, y se considera una medida de segregación [123], y *4) mundo pequeño* (SW) que se refiere a una red topológica que tiene una longitud de ruta característica (L) relativamente corta (comparada con redes aleatorias) y un porcentaje alto de coeficiente de agrupamiento promedio (C) [123].

En lugar de utilizar la medida de *mundo pequeño* (SW) del *toolbox* BCT, que fue propuesto por Humphries y Gurney [63], se combinaron las métricas de integración (L) y segregación (C) en una sola fórmula para calcular el nivel de *mundo pequeño* de la red [15]:

$$SW = C/L$$

Esta decisión se basa en la sugerencia de Rubinov y Sporns [100] en cuanto a que la media de *mundo pequeño* de Humprhies y Gurney puede mostrar erróneamente una topología de *mundo pequeño* en redes muy poco integradas. Por ende, para evitar sesgos de redes con estas características topográficas, se recomienda considerar la evaluación individual de la integración y segregación al caracterizar matrices de conectividad funcional.

Para el análisis estadístico de las 1000 redes binarizadas por sujeto, se usó solo el rango de 50-800 (excluyendo los valores extremos donde la red se desagregaba), y se crearon 15 pasos o *bins* basados solo en sus valores de grafos. Cada paso o *bin* consistió en un rango dado que comprendía cincuenta matrices binarizadas (por ejemplo, el paso o *bin* uno abarcaba las matrices de la 51 a la 100; el paso dos de la 101 a la 150, etc.), a partir de los cuales se calculó una media de todas las medidas de Teoría de Gafos para cada uno de ellos. Esto resultó en 15 valores métricos promediados (del 50 al 800, en pasos de 50) por sujeto y por condición.

Para comparar específicamente áreas del cerebro relacionadas con el procesamiento interoceptivo y empático, se analizaron las métricas locales de tres RDIs: la CI, la CCA y la CS. En consecuencia, en lugar de utilizar las 116 áreas que forman partes del atlas anatómico de Tzourio-Mazoyer [121], se seleccionaron estas tres áreas bilateralmente. Basándose en el mismo procedimiento descrito anteriormente, se seleccionaron métricas que brindaran información sobre la segregación de cada RDI: *1)* coeficiente de agrupación local (CI), que cuantifica el número de conexiones existentes entre los vecinos más próximos de un nodo, como una proporción del número máximo de conexiones posibles, y *2)* eficiencia local (E), definida como la longitud de ruta inversa más corta entre los vecinos más próximos al nodo en cuestión. Se realizó el mismo procedimiento de análisis estadístico utilizado para el análisis de métricas globales, pero para estas dos medidas.

La generación de matrices binarias y no dirigidas mediante la aplicación de un umbral para determinar el límite de correlación de conexiones entre las RDIs, genera redes de diferentes tamaños. Por ejemplo, un umbral particular podría determinar que un grupo de RDIs se conecta en una matriz y no en otra. Por lo tanto, cuando estas dos matrices se binarizan usando este umbral, presentarán un número diferente de RDIs conectadas entre ellas. Los tamaños diferentes de redes funcionales usando este método dependerán de las fuerzas de correlación de las RDIs para cada sujeto individual, y esto puede sesgar la caracterización de la red cuando se calculan las métricas de grafos. Para controlar este sesgo, se aplicó un proceso adicional para generar matrices binarias y no dirigidas. En lugar de establecer un umbral particular para correlaciones cerebrales, se utilizó el número de conexiones (RDIs conectadas) en una red como un límite para crear cada matriz no dirigida. Se utilizó un rango amplio de valores de conexión, abarcando desde redes con una sola conexión a redes totalmente conectadas, con incrementos de 6.728 conexiones para

crear 1.000 medidas de grafos. Tal como se hizo en procesos anteriores para el análisis estadístico, se utilizó un rango amplio de valores de conexión, de 50 a 800 conexiones, en pasos de 50 (excluyendo los valores extremos donde las redes se desagregan).

Análisis estadístico

Para comparar el desempeño de los pacientes con ambos grupos de controles, se utilizó la prueba *t* de Crawford de una cola [33, 34, 36]. Esta metodología permite evaluar la significatividad en comparaciones de casos únicos utilizando muestras de control pequeñas. A pesar de que las estadísticas paramétricas usualmente requieren la comparación de grupos de aproximadamente 30 sujetos, la prueba *t* de Crawford permite la evaluación de significatividad, al comparar los resultados de un individuo con los resultados obtenidos en el grupo de control pequeño (incluso menos de 5 sujetos). Esta prueba modificada es más sólida para distribuciones no normales, presenta valores bajos para errores de tipo I, y ya se ha utilizado en casos de estudio únicos recientes [27, 28, 58, 59]. El tamaño del efecto (Z_{cc}) se obtuvo mediante este mismo método y se reporta siguiendo las recomendaciones de Crawford y colaboradores [35]. Este estadístico se ha utilizado en investigaciones anteriores con RMNf [58, 90].

Procedimiento

Primero se evaluó a JM y a cada participante del grupo CEI con la tarea de HBD en sesiones individuales. Todas las evaluaciones se llevaron a cabo en un ambiente agradable y libre de ruidos. Además, en la misma sesión, se administró la prueba neuropsicológica (IFS) y los cuestionarios de auto-reporte (BDI, STAI y CDS). En otra sesión, JM y los participantes de este grupo realizaron los registros de RMNf. En la segunda etapa del estudio, el paciente y el segundo grupo control, CEE, fueron evaluados usando las tareas de empatía (IRI y ED) en sesiones individuales.

Resultados

Resultados sociodemográficos, clínicos y neuropsicológicos

En la tabla 1 se muestran los resultados sociodemográficos, clínicos y neuropsicológicos de JM y el grupo de control CEI. No hubo diferencias significativas entre JM y el grupo de control CEI en relación a la edad, los años de educación formal y el género (todos hombres). No se observaron diferencias en funciones ejecutivas (IFS), depresión, y estado y rasgo de ansiedad.

Tabla 1.Evaluación demográfica, clínica y neuropsicológica

	JM	*T*	*p*	Zcc	Grupo control CEI*
Datos sociodemográficos y de neuropsicología					
Edad (en años)	23	-1.52	.10	-1.67	28.20 (3.11) [25-33]
Educación (en años)	16	-0.76	.24	-0.84	17.40 (1.67) [15-19]
IFS - Puntaje total	23/30	-1.56	.09	-1.70	27 (2.34) [25-30]
Escalas clínicas					
Depresión (BDI)	8	0.91	.21	0.99	2.80 (5.21) [0-12]
Ansiedad estado(STAI-S)	28	1.26	.14	1.38	26.20 (1.30) [25-28]
Ansiedad rasgo(STAI-T)	39	0.87	.21	0.96	30.209.20) [22-46]

Media (desvío estándar) [Mínimo - máximo]

escala de Despersonalización de Cambridge

JM mostró diferencias significativas en comparación al grupo CEI en casi todas las sub escalas de la CDS que miden la intensidad de la experiencia subjetiva de síntomas de despersonalización (recuerdos, $t = -4.76$, $p < 0.01$, $Z_{cc} = 5.21$; alienación, $t = 5.40$, $p < 0.01$, $Z_{cc} = 5.91$; experiencia corporal, $t = 5.39$, $p < 0.01$, $Z_{cc} = 5.92$), excepto por la insensibilidad emocional ($t = 0.79$, $p = 0.24$, $Z_{cc} = 0.87$). Además, JM presentó resultados significativamente más altos en comparación al grupo control en las sub escalas del CDS que evalúan frecuencia ($t = 7.41$, $p < 0.01$, $Z_{cc} = 8.13$) y duración ($t = 7.11$, $p < 0.01$, $Z_{cc} = 7.78$) de episodios de despersonalización. Finalmente, se encontraron diferencias significativas entre el paciente y el grupo control en el puntaje total ($t = 7.36$, $p < 0.01$, $Z_{cc} = 8.06$) (figura 1).

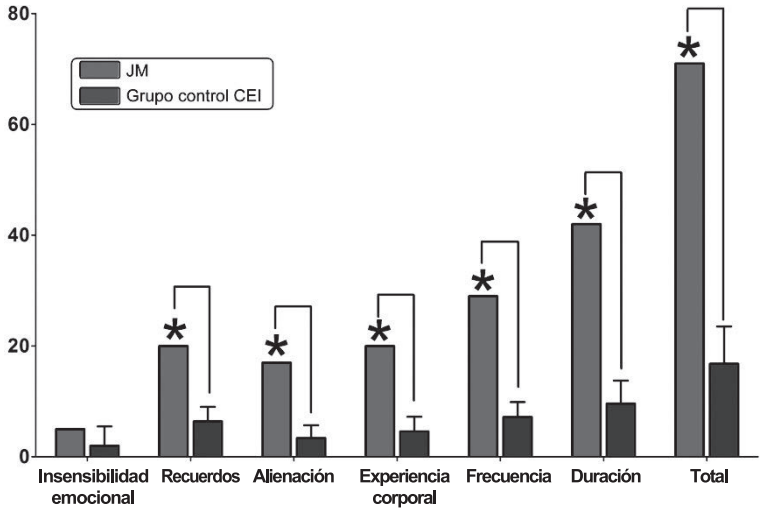


Figura 1. Escala de despersonalización de Cambridge (CDS). Sub-escalas y valores totales brutos. Puntajes mayores en las primeras cuatro sub escalas representan una presencia mayor de experiencias de cada uno de los síntomas principales del TDD (todos significativos, a excepción de insensibilidad emocional). La Frecuencia y duración se refieren a todos los síntomas del TDD. El puntaje total es un producto de la suma de las medidas, y su puntaje de corte establecido es de 70. * Indica diferencias significativas entre el paciente con TDD y el grupo control.

Resultados de las tareas de empatía

En el IRI, JM obtuvo puntajes más bajos en la sub escala de TP (t = -3.17, p = 0.02, Z_{cc} = -3.48) y en la sub escala de PE (t = -3.23, p = 0.01, Z_{cc} = -3.45) que el grupo CEE. No se encontraron diferencias significativas en las sub escalas de AP (t = 1.22, p = 0.14, Z_{cc} = 1.34), ni F (t = -0.31, p = 0.38, Z_{cc} = -0.34) entre los grupos (figura 2).

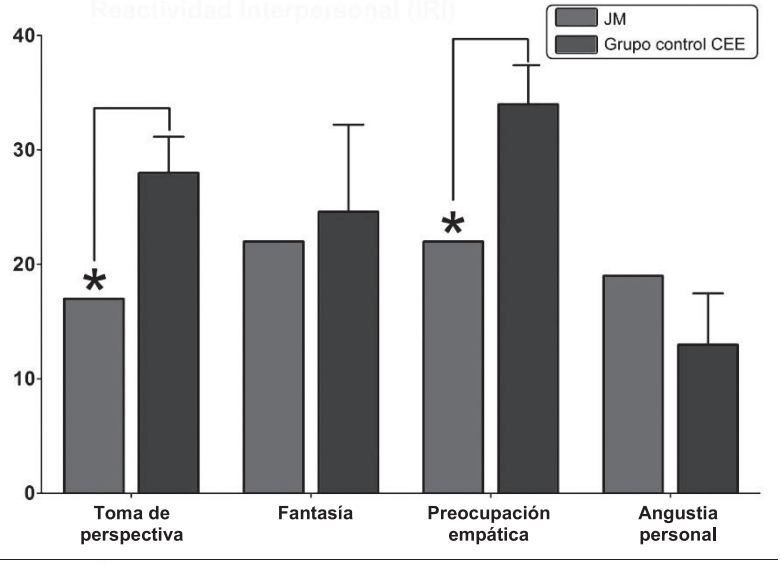


Figura 2. Índice de reactividad interpersonal (IRI). Puntajes brutos de las sub-escalas. * Indica diferencias significativas entre paciente con TDD y el grupo control.

En la prueba de ED, JM mostró patrones de alteración asociados con el reconocimiento de condiciones neutrales e intencionales en comparación al grupo CEE. En la primera condición, JM presentó déficits para reconocer la intencionalidad de la acción (t = -60.87, p = 0.01, Z_{cc} = -66.67), tiempos de respuesta significantemente mayores para decidir acerca del grado de daño realizado (t = 2.59, p = 0.03, Z_{cc} = 2.84), menores niveles de empatía en la determinación de la valencia hacia la acción (t = -2.72, p = 0.02, Z_{cc} = -2.98) y mayores niveles de preocupación empática, (t = 3.44, p = 0.01, Z_{cc} = 3.77), de molestia hacia la situación (t = 20.04, p < 0.01, Z_{cc} = 22.24), y del grado de corrección de la acción (t = 2.84, p = 0.02, Z_{cc} = 3.11). En la condición de situaciones de dolor intencional, JM mostró menores niveles de preocupación empática (t = -4.18, p < 0.01, Z_{cc} = -4.59) y de molestia hacia la situación (t = -4.02, p < 0.01, Z_{cc} = -4.40) (ver figura 3).

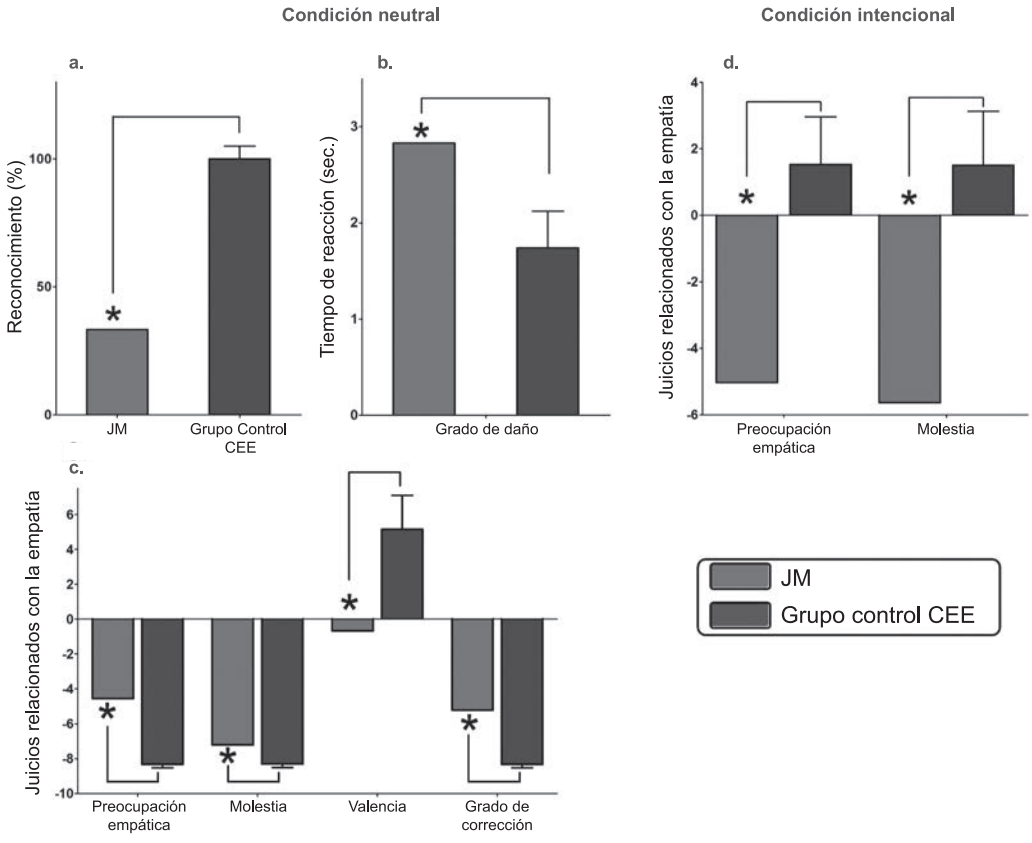


Figura 3. Tarea de empatía por dolor. Resultados de la condición neutral: (a) porcentaje de precisión en el reconocimiento de la intencionalidad de la situación; (b) tiempo de reacción en segundos del comportamiento dañino y (c) puntajes promedios de clasificación del dolor para cada pregunta después de las escenas de la condición neutral. Resultados de la condición intencional: (d) promedio de puntajes de juicios relacionados con la empatía para cada pregunta después de escenas de esta condición. * indica diferencias significativas entre paciente con TDD y el grupo control.

Resultados de la prueba de interocepción

En la HBD (figura 4), no se encontraron diferencias significativas entre el paciente y el grupo control CEI en las dos primeras condiciones control (primera motora-auditiva t = 0.62, p = 0.28, Z_{cc} = 0.68; segunda motora-auditiva t = -1.25, p = 0.14, Z_{cc} = -1.37). En estas condiciones, se solicitó a los participantes que escucharan latidos del corazón grabados. Se obtuvieron resultados similares

entre el paciente y el grupo control en la primera condición interoceptiva (t = -1.50, p = .10, Z_{cc} = -1.65). Sin embargo, el grupo control mostró un índice de precisión significantemente mayor que el paciente en la segunda condición interoceptiva (t = 3.49, p < 0.01, Z_{cc} = -5). En estas condiciones, se instruyó a los participantes a que escucharan sus propios latidos del corazón sin ninguna pista auditiva. En la siguiente condición, donde los participantes tenían que seguir sus propios latidos mediante audífonos, ambos grupos presentaros resultados similares (t = 0, p = 0.50, Z_{cc} = 0). Finalmente, se encontraron diferencias significativas en la última condición interoceptiva; el grupo control mostró un índice de precisión mayor que el paciente (tercera condición interoceptiva, t = -3.15, p = 0.02, Z_{cc} = -3.45; cuarta condición interoceptiva t = -3.96, p < 0.01, Z_{cc} = -4.33). En éstas, se pidió a los sujetos que se focalizaran en sus sensaciones físicas nuevamente y siguieran sus propios latidos sin ninguna pista.

En resumen, JM mostró un desempeño deficiente comparado al grupo CEI en casi todas las condiciones interoceptivas, y ambos grupos sólo mostraron resultados similares en condiciones controles que involucraban el seguimiento de un sonido externo (primera y segunda condición motor-auditoria, así como también en las condiciones de retroalimentación).

Por último, no se encontraron diferencias significativas en el IMC entre el paciente y este grupo de control (t = 0.78, p = 0.24, Z_{cc} = 0.85).

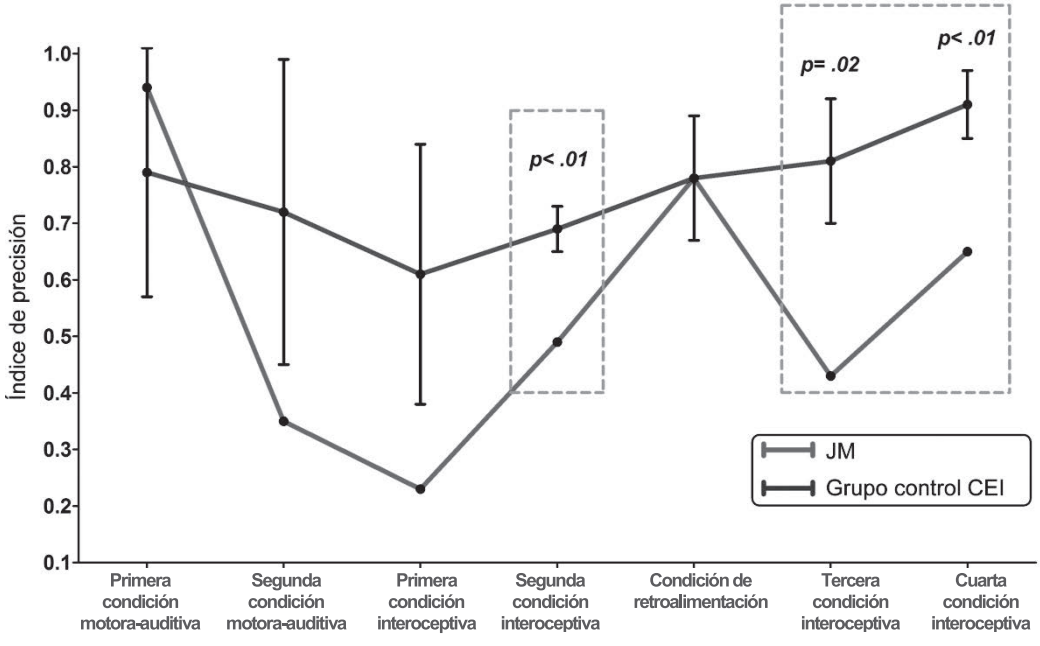


Figura 4. Tarea de detección de latidos del corazón (HBD). El índice de precisión puede variar entre 0 y 1. Los puntajes mayores indican una mejor sensibilidad interoceptiva. *indica diferencias significativas entre JM y el grupo control.

Resultados de conectividad funcional

Una posible limitación del análisis de RMNf está representado por el tamaño pequeño del grupo de CEI. Para evaluar si los cinco participantes de este grupo son una muestra control representativa, se comparó su conectividad funcional en estado de reposo propiamente dicha con la de 23 sujetos normales (de similar edad, género y lateralidad) extraída del *Conectoma* (1000 *Functional Connectomes Project* [103]), repositorio de acceso abierto de base de datos de RMN en estado de reposo (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/). Los resultados mostraron ninguna diferencia entre el grupo CEI y los controles del proyecto Conectoma, lo que sugiere que el grupo de control para este estudio puede ser representativo de una población sana más amplia.

Comparación de matrices de conectividad de redes

Las matrices de conectividad funcional describen la relación entre las regiones del cerebro que pueden estar anatómicamente separadas, pero se encuentran funcionalmente acopladas durante estados de reposo. De la vasta cantidad de actividad cerebral espontánea surgen las diferentes *redes de reposo* que están fuertemente correlacionadas entre sí [21, 22, 60]. La figura 5 ilustra las *redes de reposo* más frecuentes, incluyendo la Red Neuronal por Defecto (que consiste en las regiones del precúneo, corteza medial frontal, corteza inferior parietal y temporal), la Red Cíngulo-opercular (regiones de la corteza del cíngulo temporal/insular y anterior), la Red Occipital o visual, la Red Fronto-parietal (regiones superior frontal y parietal), la Red Sensoriomotora, la de los ganglios basales y la del cerebelo [18, 20, 40, 44, 48, 101, 122].

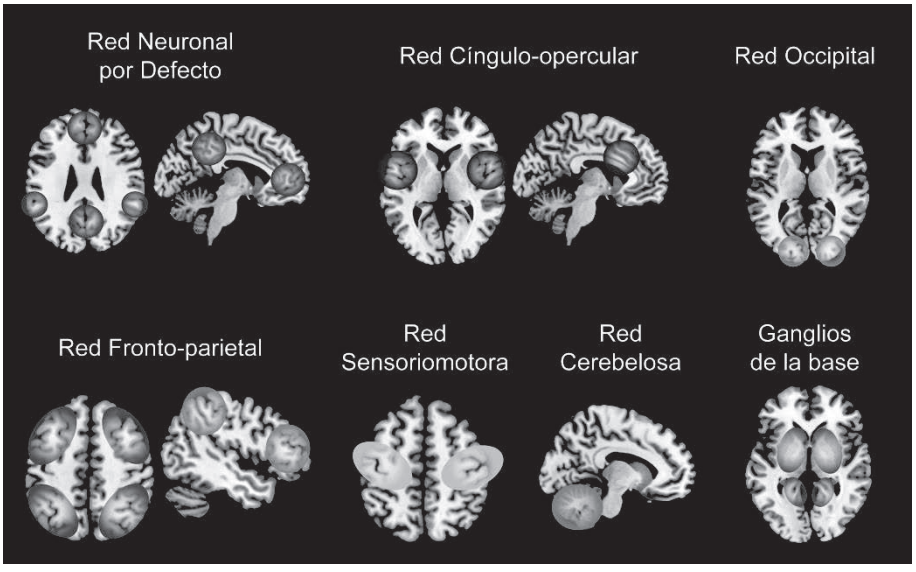


Figura 5. Redes de reposo. Las redes más frecuentemente encontradas en investigaciones previas que contienen grupos de regiones cerebrales altamente correlacionadas entre sí.

Estas *redes de reposo* se etiquetaron en las matrices de conectividad cerebral funcional de este estudio (figura 6). Por ende, por cada matriz de conectividad (exterocepción, interocepción y reposo, propiamente dicho) se realizó una prueba *t* de Crawford de una cola para cada entrada de la matriz comparando al paciente con el grupo CEI (figura 6). Un valor positivo de *t* indica un aumento en la conectividad en el paciente, comparado con el grupo CEI. Por el contrario, un valor negativo de *t* indica una mayor conectividad en el grupo control que en el paciente.

La distribución de valores absolutos de *t* para cada estado cognitivo se muestra en la figura 6. Para probar la conectividad entre JM y el grupo control en matrices con estas distribuciones de valores de *t*, se realizó una prueba *t* de una muestra. La hipótesis nula fue que la distribución de matrices provenía de una distribución con un media de cero, lo que indicaría que no hay diferencia en la conectividad entre grupos comparados en los tres estados cognitivos. Los resultados de esta prueba t refutaron la hipótesis nula en los tres estados. Los valores negativos de *t* en la condición exteroceptiva (media = -0.48, desvío estándar = 1.38, *t* = -40.74, CImin = -5.08, CImax = -0.46) e interoceptiva (media = -0.73, desvío estándar = 1.37, *t* = -61.60, CImin = -0.75, CImax = -0.70) muestran que JM presentó un patrón de conectividad fuertemente disminuido en comparación al grupo

control. Por el contrario, en la condición de reposo, los valores positivos de t reflejan una conectividad mayor en JM en comparación al grupo control (media = -0.19, desvío estándar = 0.89, *t* = 25.22, CImin = 0.18, CImax = -0.21).

Estos resultados muestran diferencias relevantes en la organización funcional del cerebro a gran escala en los diferentes estados cognitivos y de atención entre JM y el grupo control. A pesar del hecho de que estos resultados se presentan en los tres estados de reposo, las diferencias de conectividad media entre las áreas del cerebro fueron más pronunciadas en la condición interoceptiva.

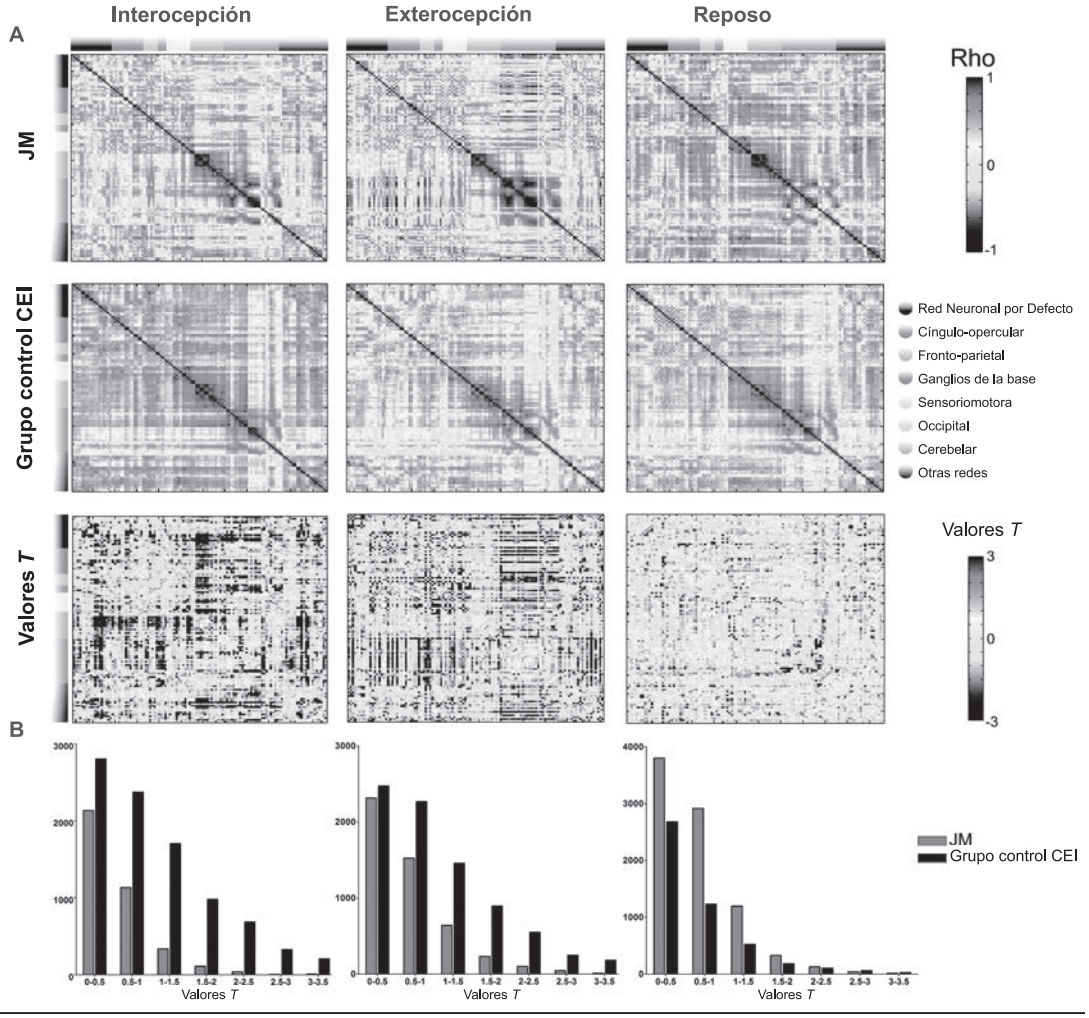


Figura 6. Matrices de conectividad de redes. (A) Matrices de correlación promediadas de JM, el grupo control y condiciones. Las filas inferiores muestran los valores de *t* entre JM y el grupo control. (B) Distribución de los valores *t* para JM (gris claro) y el grupo CEI (gris oscuro).

Métricas de Teoría de Grafos: redes globales
No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las medidas de redes entre el paciente y el grupo CEI durante los 15 pasos, tanto en el macro estado de reposo propiamente dicho como en el de exterocepción. Sin embargo, una comparación entre grupos en la condición interoceptiva reveló que JM tiene una longitud de ruta característica (L) mayor que la del grupo control en todos los

pasos (presentando diferencias significativas en los últimos cuatro: 12, t = 2.47, p = 0.03, Z_{cc} = 2.70; 13, t = 2.88, p = 0.02, Z_{cc} = 3.15; 14, t = 3.70, p = .01, Z_{cc} = 4.05; 15, t = 2.85, p = .02, Z_{cc} = 3.12). El paciente también mostró una disminución en el coeficiente de agrupación promedio (C) en comparación al grupo control, a pesar de que solo se encontraron tendencias estadísticas en los últimos cuatro pasos y solo un resultado significativo en el último (11, t = -1.81, p = 0.07, Z_{cc} = -1.98; 12, t = -1.97, p = .06, Z_{cc} = -2.164; 13, t = -1.99, p = .06, Z_{cc} = -2.19; 14, t = -1.64, p = 0.08, Z_{cc} = -1.79; 15, t = -2.46, p = 0.03, Z_{cc} = -2.70) (figura 6).

En relación a la medida de *mundo pequeño* (SW), no se encontraron diferencias significativas entre JM y el grupo control en los tres estados cognitivos; sin embargo, el grupo control presentó una tendencia hacia una organización de *mundo pequeño* (SW) mayor en la condición de interocepción en los últimos cuatro pasos (12, t = -1.73, p = 0.08, Z_{cc} = -1.89; 13, t = -1.77, p = 0.07, Z_{cc} = -1.95; 14, t = -1.71, p = 0.08, Z_{cc} = -1.87; 15, t = -1.99, p = 0.06, Z_{cc} = -2.19) (ver figura 7). La figura 7 muestra que esta tendencia solo se encontró en interocepción y no en los otros estados (exterocepción y de reposo propiamente dicho descanso), donde la organización de *mundo pequeño* (SW) entre grupos fue similar. Finalmente, no se encontraron diferencias en el grado (K) en ninguna de las condiciones.

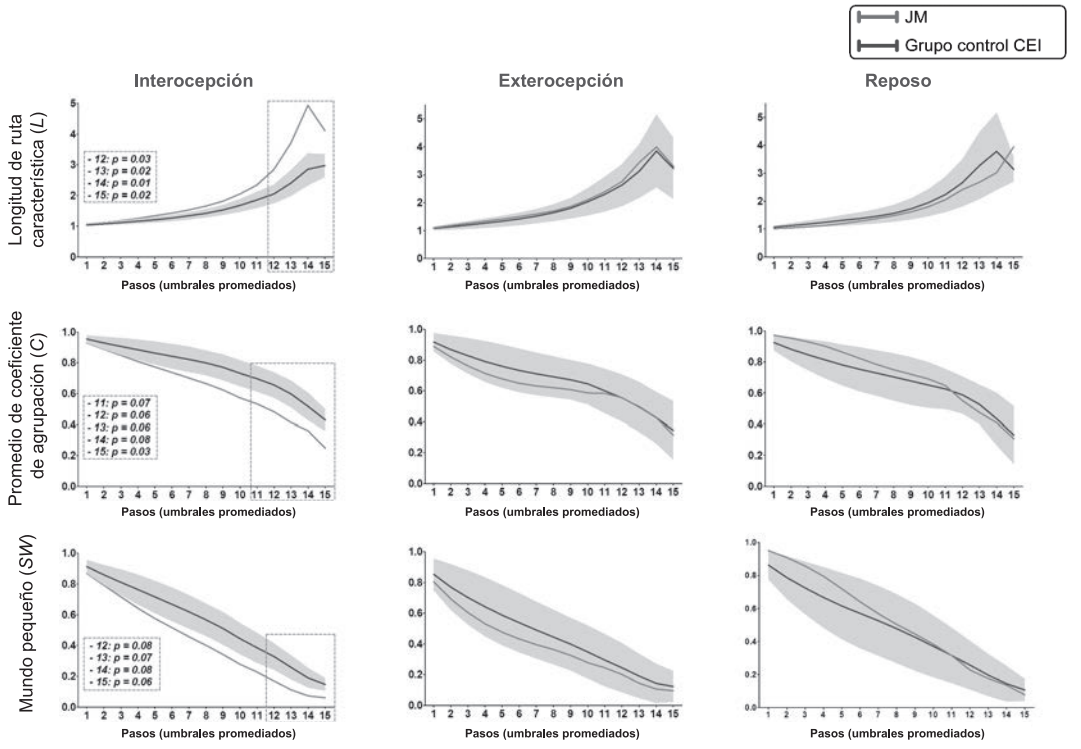


Figura 7. Análisis global de Teoría de Grafos (*L, C* y *W*). Las columnas indicas cada condición atencional, mientras que las filas indican cada métrica de grafo. El eje Y muestra los puntajes métricos brutos y el eje X muestra el rango de los umbrales de 50 a 800 en pasos de 50 (excluyendo los valores extremos donde las redes se desagregan). Los cuadrados indican diferencias significativas y de tendencia entre JM y la muestra control. Las sombras representan el área de desviación estándar del grupo control.

Métricas de Teoría de Grafos: redes locales

En este análisis, se comparó la métrica local de las RDIs de la red interoceptivo-emocional previamente definida: CI, CCA y la CS. No se encontraron diferencias en estas métricas tanto en el macro estado de reposo propiamente dicho, como en la condición exteroceptiva. En relación a la condición interoceptiva,

el paciente mostró resultados de métricas similares a las que se encontraron en el análisis de grafos de la red global. Durante este último macro estado, se observó una disminución en el coeficiente de agrupamiento local (CI) y en la eficiencia local (E) en la red de JM en comparación al grupo control. Este patrón de métricas de segregación disminuidas se presentó en todos las RDIs (las diferencias fueron mayoritariamente en los últimos pasos del análisis): CI, CCA y CS (ver figura 8).

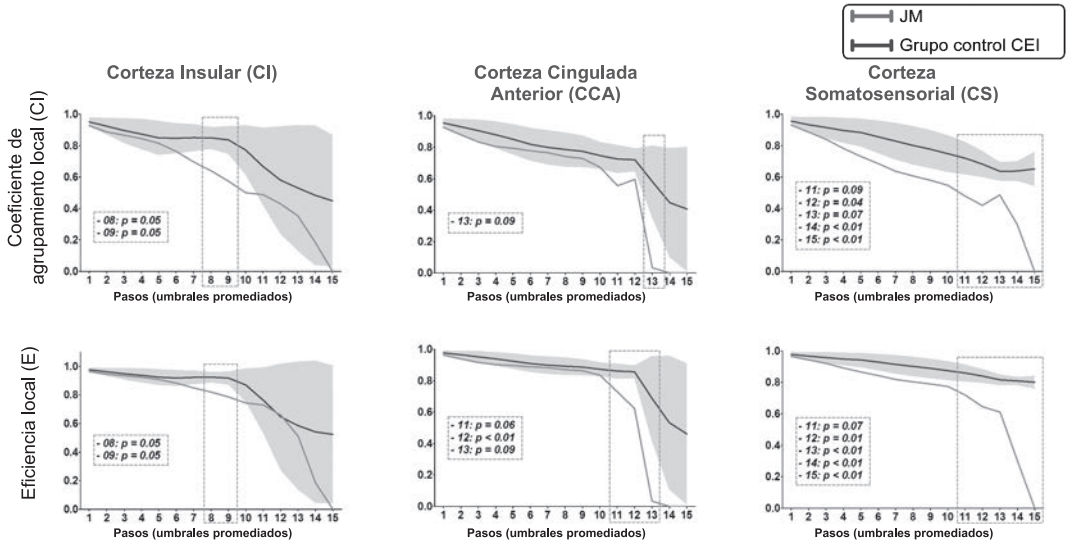


Figura 8. Métricas de Teoría de Grafos de redes locales – Macro-estado de interocepción. Las columnas indican cada RDIs de la red interoceptiva-emocional, y las filas cada métrica analizada.El eje Y muestra los valores crudos de las métricas y el eje X, el rango de umbrales de 50 a 800, en pasos o *bins* de 50. La sombra representa el desvío estándar del grupo control. Los recuadros indican tendencias y diferencias significativas entre el paciente JM y el grupo control.

Conectividad funcional por los tamaños de la red

En los análisis de la conectividad funcional controlados por el tamaño de la red, no se encontró en la medida de grado (K) ninguna diferencia entre condiciones en ningún área, lo que asegura que el tamaño de las redes fuera consistente entre el paciente y su grupo control.

La longitud de ruta característica (L) tampoco mostró diferencias significativas entre los grupos. Esta medida, que se define como el promedio del número mínimo de RDIs que deben recorrerse para ir de una RDI a todas las otras de la red, es altamente influenciada por los valores de grado (K). La distancia que separa las RDIs depende del número de conexiones de la red. Si se conectan más áreas a la red, más corta es la distancia para viajar de un RDI a todas las otras. En consecuencia, si se comparan redes que presentan el mismo número de conexiones, entonces la distancia promedio que separa una RDI de los otros podría ser similar. De esta forma, esto puede explicar por qué no se encontraron diferencias en la longitud de ruta característica (L) cuando se comparó a JM con el grupo de control en todos los estados cognitivos.

Más aún, tanto el paciente como el grupo control presentaron resultados similares en las métricas de coeficiente de agrupamiento promedio (C) y *mundo pequeño* (SW) durante los estados de exterocepción y reposo propiamente dicho. Sin embargo, en la condición interoceptiva, los participantes del grupo control mostraron un coeficiente de agrupamiento promedio (C) significativamente superior que JM (resultados relevantes en la mayoría de los pasos: 2, t = -2.63, p = 0.03, Z_{cc} = -2.89; 3, t =

-3.06, p = 0.02, Z_{cc} = -3,36; 4, t = -3.91, p < 0.01, Z_{cc} = -4.30; 5, t = -2.71, p = 0.03, Z_{cc} = -2.97; 6, t = -2.55, p = 0.03, Z_{cc} = -2.81; 7, t = -2.34, p = 0.04, Z_{cc} = -2.56; 8, t = -2.12, p = 0.05, Z_{cc} = -2.32; 9, t = -2.02, p = 0.06, Z_{cc} = -2.22), y también un aumento en la medida de *mundo pequeño* (SW) (tendencias en tres pasos: 9, t = -2.01, p = 0.06, Z_{cc} = -2.21; 10, t = -1.76, p = 0.08, Z_{cc} = -1.92; 11, t = -2.02, p = 0.08, Z_{cc} = -1.92; y diferencias significativas en uno: 12, t = -2.29, p = 0.04, Z_{cc} = -2.51).

En resumen, después de aplicar el procedimiento de correlación de umbral, JM presentó una longitud de ruta característica (L) significantemente mayor que los del grupo control, y una tendencia hacia un menor promedio de coeficiente de agrupación promedio (C) y menor *mundo pequeño* (SW), únicamente durante la condición interoceptiva. El paciente también presentó una reducción del coeficiente de agrupación local (CI) y eficiencia local (E) en el análisis de la red interoceptiva-emocional (CI, CCA y CS), exclusivamente durante el macro estado interoceptivo.

Los resultados de las métricas del procedimiento de correlación de umbral son consistentes con aquellos encontrados en redes de tamaños similares (donde el número de conexiones se usó en lugar de los umbrales de correlación para controlar y normalizar el tamaño de las redes). Esto sugiere que las diferencias en la organización cerebral a gran escala entre el paciente y el grupo CEI no están sesgadas por los diferentes tamaños de redes [115].

Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar el procesamiento interoceptivo y sus asociaciones neurocognitivas en un paciente con TDD crónico [106]. El hallazgo principal fue que el paciente presentó déficits en el procesamiento de las señales corporales, tanto a nivel conductual como en la conectividad funcional durante un macro estado interoceptivo. Además, para evaluar el vínculo entre interocepción, empatía y TDD, se emplearon tareas de empatía, en las cuales el paciente mostró una respuesta empática inadecuada ante escenarios específicos. Los resultados pueden contribuir al entendimiento de los procesos cognitivos y neurológicos que subyacen el TDD. Además, junto con los resultados en empatía, este estudio aporta evidencia para la comprensión de interacciones emocionales-interoceptivas.

Interocepción y t DD

JM es un paciente con una alta intensidad de síntomas de alteraciones corporales, tal como se muestra tanto en los resultados del CDS, como por sus quejas clínicas. Con base en esta fenomenología, y en la relación entre la conciencia del propio ser y la interocepción, se propuso la hipótesis acerca de los déficits interoceptivos en JM, la que fue respaldada por los resultados en la tarea de HBD y en el análisis de conectividad funcional.

En la HBD, los puntajes de precisión más altos se asocian con una mejor sensibilidad interoceptiva. En comparación con el grupo control, JM presentó un desempeño afectado selectivamente en las condiciones relacionadas con la detección de los latidos propios (condiciones interoceptivas). Esta evidencia conductual apoya la hipótesis sobre los déficits en la percepción de las señales corporales del paciente.

En la misma línea, los análisis de conectividad funcional del macro estado interoceptivo mostraron en forma consistente una tendencia a menores niveles de conectividad global en JM en comparación a los controles. Estos resultados fueron respaldados por los análisis de conectividad entre las áreas del cerebro en cada macro estado, y por su caracterización usando métricas de Teoría de Grafos. En el primero, las matrices de conectividad de redes mostraron que las mayores diferencias entre JM y el grupo control ocurrieron en el estado interoceptivo, donde el paciente mostró una red menos conectada comparada con el grupo control.

A pesar de que los análisis de matrices presentaron diferencias relevantes, las medidas de grafos brindaron resultados más específicos. Únicamente durante el macro estado interoceptivo JM presentó métricas sub óptimas: una mayor longitud de ruta característica (L), y un menor coeficiente de agrupación promedio (C) y de *mundo pequeño* (SW). Esta última medida refleja un aspecto importante de las redes cerebrales ya que integra el balance entre un alto nivel de segregación (C) y un alto nivel de integración global (L). Los resultados mostraron también en el paciente menores niveles de segregación (C) que los del grupo control, lo que puede implicar alteraciones en

la eficiencia en la transferencia y procesamiento de información local. Además, los mayores niveles de la longitud de ruta característica (L) en el paciente podrían indicar déficits en la integración funcional de redes en cuanto a la combinación de información entre conexiones distribuidas y de largo alcance. Esta alteración de las redes funcionales locales y globales sólo se produjo en forma consistente en el macro estado interoceptivo.

Para analizar la conectividad cerebral en áreas específicamente relacionadas con el procesamiento interoceptivo y emocional, se compararon las métricas de segregación de la CI, la CCA y la CS entre el paciente y sujetos normales. Tal como ocurrió con el análisis global de la conectividad funcional, JM presentó niveles inferiores de segregación [coeficiente de agrupación local (Cl), y eficiencia local (E)] en estas RDIs, únicamente durante el macro estado interoceptivo. Estos resultados destacan el posible déficit en el paciente en el procesamiento local de información interoceptiva en esta red. Estas alteraciones sólo se encontraron en la condición interoceptiva, y no cuando debía atender a sonidos externos (exterocepción), o cuando debía pensar en su rutina diaria (reposo). En consecuencia, estas deficiencias de conectividad en los patrones globales y en áreas interoceptivas, sugieren la presencia de alteraciones de la red interoceptiva para integrar y procesar las señales corporales internas.

Estudios previos apoyan el posible vínculo entre los déficits en la percepción de las señales corporales internas y las alteraciones en la dinámica funcional de la red interoceptiva. De este modo, algunos estudios con neuroimágenes han mostrado que un mejor desempeño en la tarea de HBD está asociado con una mayor activación de la CI derecha y de la CCA [38, 96]. La CI derecha es un área crítica para la conciencia corporal [26, 69]: integra el flujo de información interoceptiva de las partes posterior y media de la CI con el procesamiento cognitivo central, permitiendo así que la condición fisiológica del cuerpo se asocie a las sensaciones subjetivas conscientes [29, 30, 32]. Por ello, una peor sensibilidad interoceptiva podría estar asociada con una disminución en la activación de la CI. Un estudio de lesión [73] mostró el rol de la CS como parte de otra ruta interoceptiva que involucra proyecciones aferentes de la piel. Un paciente con daño completo de la CI bilateral y CCA, pero con la CS bilateral primaria intacta, presentó una percepción interoceptiva comparable a los sujetos normales. Sin embargo, cuando se aplicó un anestésico en la región del tórax (una de las regiones de mayor sensibilidad ante el aumento del bombeo cardíaco) tanto a los controles como al paciente, éste presentó un rendimiento en la percepción interoceptiva mucho menor que los sujetos sanos. Como resultado, los autores propusieron la existencia de dos rutas de conciencia interoceptiva: una que comprende proyecciones aferentes viscerales a la ínsula y la otra relacionada con las proyecciones aferentes de la piel a la CS [73].

Otra serie de estudios que apoyan la relación potencial entre la red interoceptiva y los síntomas de despersonalización del TDD han mostrado que la experiencia subjetiva de la conciencia del cuerpo se asocia con la CI y CS [10, 51, 70, 120]. En consecuencia, los hallazgos de este estudio sobre las deficiencias de conectividad en la CI, la CCA y la CS durante el macro estado interoceptivo, junto con su rol en la consciencia interoceptiva y corporal, sugieren una posible participación de esta red cerebral como substrato neuronal del TDD.

En resumen, los datos corportamentales y neurobiológicos apoyan la predicción de alteraciones de la conciencia interoceptiva en JM. Este déficit podría subyacer a alteraciones en el proceso mediante el cual el estado visceral del cuerpo se convierte en un basamento para la representación consciente de uno mismo, y de la experiencia emocional subjetiva. De este modo, podría existir una relación entre los síntomas de despersonalización del TDD con las alteraciones en los mecanismos interoceptivos. Más aún, la CI, la CCA y la CS, que se activan en la interocepción y la conciencia corporal, tendrían un rol relevante en el TDD [77, 108].

Relevancia para modelos actuales del t DD y la interocepción

El posible rol de la interocepción en el TDD puede vincularse con el modelo neurobiológico de dos redes propuesto para dicho trastorno [109]. En éste, la primera red se vincula con una regulación prefrontal anormal de la CI anterior, que es responsable de los síntomas de entumecimiento emocional en esta patología [109]. La segunda red, basándose en la superposición fenomenológica entre los

síntomas de pacientes con daño cerebral y con TDD, se encuentra asociada a una alteración del funcionamiento parietal que podría dar cuenta de la sensación de distanciamiento del corporal [110]. Más aún, como ya se ha mencionado, los mismos sistemas neurológicos se muestran como dos rutas independientes relacionadas con la interocepción: una que involucra una red entre la CI y la CCA, y la otra que involucra regiones más posteriores (S1 y S2) [73]. La confrontación de áreas anatómicas implicadas en cada uno de estos modelos resalta la posible asociación entre interocepción (y su red cerebral subyacente que comprende la CI, CAA y la CS) y los síntomas del TDD. Adicionalmente, un modelo interoceptivo de la conciencia [108] propone directamente que los síntomas del TDD pueden estar relacionados a predicciones imprecisas de las señales corporales. Los hallazgos de este estudio proveen apoyo experimental para dicho modelo.

empatía y TDD

A pesar de que las principales quejas clínicas de JM no incluían anormalidades en sus experiencias emocionales, y que no se encontraron diferencias en la sub-escala de entumecimiento emocional de la CDS, el paciente sí presentó déficits en la evaluación experimental de empatía afectiva. En primer lugar, no fue capaz de reconocer la intencionalidad de actos neutros en comparación con el grupo control. Esta diferencia pudo deberse al hecho de que las escenas neutrales son menos prominentes y más ambiguas que las accidentales y, especialmente, que las intencionales [9]. Por ende, la carencia de estímulos salientes [84] en esta condición puede haber representado un obstáculo para el paciente para dilucidar la intención de los actores en la escena y, en consecuencia, podría haber inducido su patrón alterado de juicios relacionados con la empatía (figura 3). Este mismo resultado se ha observado en los pacientes con esquizofrenia [9]. Por el contrario, los resultados más interesantes de esta tarea corresponden al desempeño del paciente durante la condición intencional, donde se mostraban personas que sufrían daños intencionales en forma violenta. El paciente experimentó significantemente menos preocupación empática y molestia hacia la situación de dolor intencional. En ese mismo contexto, JM mostró dificultades en su capacidad para sentir compasión por otros (sub-escala de IRI: PE). Estos últimos resultados destacan que, a pesar de la ausencia de quejas respecto al entumecimiento emocional, el paciente puede presentar deficiencias en el componente afectivo de empatía.

La perspectiva de la cognición corporizada de la empatía afectiva [45, 77] señala que un componente principal de ésta depende de la generación, representación y percepción del estado corporal propio. La evidencia sobre la relación entre empatía afectiva y estados corporales proviene de estudios que muestran una superposición natural entre ambos procesos cognitivos, involucrando principalmente a la CI [46, 72, 125]. Si el entendimiento de las experiencias de otros está relacionado hasta cierto punto con la percepción del estado interno de uno mismo [66, 98, 112], entonces las alteraciones en el procesamiento de las sensaciones propias podrían tener un impacto sobre la respuesta empática. Dada esta situación, pacientes con TDD que presenten insensibilidad emocional deberían mostrar alteraciones en su empatía, como se ha demostrado en estudios de TDD que encontraron una reacción emocional disminuida en pacientes hacia las emociones de otros [77], y discapacidad en medidas implícitas de habilidades empáticas [76]. Los hallazgos de este estudio son complementarios con los resultados previos y, a la fecha de este trabajo, son los primeros en utilizar un diseño experimental que evalúa directamente la respuesta empática a escenas afectivas. Sin embargo, los resultados experimentales no parecieron relacionarse con las quejas de JM dado que no expresó ninguna dificultad clínica en su esfera emocional. Una posible explicación para esta carencia de claros síntomas de entumecimiento emocional, junto con la presencia de deficiencias experimentales en experiencias empáticas, podría relacionarse con sus síntomas de distanciamiento corporal. La sensibilidad extrema de sensaciones corporales anómalas podría haber minimizado la presencia de dificultades emocionales durante la evaluación clínica.

En cuanto a la dimensión cognitiva de empatía, los resultados del IRI muestras dificultades en el paciente para adoptar el punto de vista del otro (TP). Este hallazgo difiere de la literatura de TDD, la cual ha mostrado pacientes con un desempeño adecuado en empatía cognitiva [77]. Una posible explicación para esta divergencia es que estudios

anteriores utilizaron tareas tradicionales sin ningún contexto social (por ejemplo, «lectura de la mente en los ojos» [12]), mientras que la sub-escala de IRI evalúa la habilidad de tomar la perspectiva externa en situaciones de la «vida real» [41]. Se espera que exista cierta dificultad en esta tarea ya que, resultados previos en el TDD, mostraron deficiencias en habilidades empáticas en contextos sociales [76]. En consecuencia, los pacientes con TDD no tendrían dificultades en reconoces las emociones y pensamientos de otras personas cuando no se involucra un contexto social, pero podrían presentar déficits en tareas que consideran situaciones sociales que introducen escenarios más complejos (y donde se hace más difícil distinguir los componentes cognitivos y afectivos).

En resumen, a pesar de que el paciente no presenta claros síntomas de entumecimiento emocional en la evaluación clínica, la tarea experimental evidenció alteraciones en los componentes afectivos y cognitivos de la empatía. La perspectiva de cognición corporizada, que señala la relación entre la experiencia emocional subjetiva y la empatía afectiva, junto con la interacción entre interocepción y emoción, destacan el posible vínculo entre las alteraciones interoceptivas y en la empatía.

Interocepción, empatía y t DD

El procesamiento interopceptivo contribuye a la base de la experiencia emocional subjetiva. En una perspectiva de la cognición corporizada, la interocepción, como activación de estados internos corporales vinculados a experiencias emocionales, podría estar relacionada con el procesamiento del estado afectivo de otros. Hallazgos recientes sostienen esta hipótesis [54], mostrando la modulación del procesamiento cortical de los latidos mediante el juicio afectivo de estímulos faciales. Más aún, un estudio de RMNf mostró un aumento de la actividad relacionada a la empatía en la CI bilateral, inmediatamente después de una tarea en la cual se solicitaba a los participantes prestar atención a sus sensaciones corporales [50]. En el caso de la CS, varios estudios han señalado su rol en el procesamiento del dolor empático (especialmente cuando se involucran heridas físicas) [7, 71, 74, 88, 120] y en la conciencia interoceptiva [73]. Esos resultados apoyan la cercana asociación entre interocepción y empatía, así como también proveen evidencia sobre el impacto del procesamiento de señales corporales en la experiencia y manifestación de emociones por otro. En ese mismo contexto, las deficiencias de JM en interocepción y empatía se condicen con esta asociación entre cuerpo y sensibilidad emocional subjetiva. Ello podría reflejar que las deficiencias en la percepción e integración de la información visceral involucrarían una inadecuada respuesta empática ante el dolor. Más aún, una investigación reciente con RMNf [80], en la que se comparó el procesamiento de expresiones emocionales faciales entre pacientes con TDD y un grupo control, mostró una relación entre la alexitimia y las áreas del cerebro relacionas con interocepción y emociones. Estos hallazgos apoyan los resultados experimentales sobre los déficits emocionales e interoceptivos en JM, y destacan el posible rol sustancial de las deficiencias interoceptivas en la fenomenología del TDD en relación a la experiencia corporal y emocional.

Limitaciones y proyecciones

La presente investigación presenta varias limitaciones que deberían considerarse en futuros estudios. En primer lugar, las inferencias se basan en evidencia de un solo caso, lo que no es suficiente para aclarar el rol de la interocepción y empatía en el TDD, por lo que futuros estudios deberían incluir grupos de pacientes con este trastorno. Además, otros dos puntos que pueden sesgar los resultados obtenidos son el tamaño de las muestras de controles y la presencia de dos grupos distintos para evaluar cada una de estas dimensiones.

Adicionalmente, esta investigación solo evaluó la experiencia empática; estudios futuros deberían también utilizar tareas que indaguen acerca de una amplia gama de experiencias emocionales en pacientes con TDD.

A pesar de estas limitaciones, la combinación de técnicas de este estudio provee apoyo directo a la asociación entre interocepción y la fenomenología del TDD, lo que representa un importante paso hacia un mejor entendimiento de los mecanismos neurocognitivos de esta condición.

Conclusiones

El TDD es un síndrome caracterizado por una alteración de la conciencia del propio cuerpo. La evidencia conductual y neurobiológica de alteraciones en la conciencia

interoceptiva y la empatía afectiva, provistas en este capítulo, apoyan la asociación entre estos dominios afectivo/cognitivos. En consecuencia, el procesamiento de señales corporales, que facilita el acceso consciente al yo corporal y a los estados emocionales, podría contribuir al entendimiento neurocientífico de la fenomenología del TDD.

Co-autores del trabajo

Dra. Margherita Melloni
Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

Dr. Andrés Canales-Johnson
Department of Psychology, University of Cambridge; Medical Research Council Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge Cambridge, United Kingdom; Facultad de Psicología, Universidad Diego Portales, Santiago, R. de Chile.

Lic. Adrián Yoris
Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

Dra. Sandra Baez
Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina. Universidad de los Andes, Carrera 1 18a-12, Bogotá, R. de Colombia

Lic. Sol Esteves
Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

Lic. Marcela Velásquez
Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

Mag. Néstor Singer
Departamento de Lingüística y Literatura, Facultad de Humanidades, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, R. de Chile.

Mag. Edinson Muñoz
Departamento de Lingüística y Literatura, Facultad de Humanidades, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, R. de Chile.

Dr. Pablo Barttfeld
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro; Laboratorio de Neurociencia Integrativa, Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA) e IFIBA; Universidad Torcuato Di Tella.Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina. Cognitive Neuroimaging Unit, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, Gif-sur-Yvette, France

Dr. Mariano Sigman
Laboratorio de Neurociencia Integrativa, Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA) e IFIBA; Universidad Torcuato Di Tella. Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

Dr. Rafael Kichic
Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina.

Dr. Dante Chialvo
Centro de Estudios Multidisciplinarios en Sistemas Complejos y Ciencias del Cerebro (CEMSC3), Escuela de Ciencia y Tecnología (ECyT), Universidad Nacional de San Martín (UNSAM). San Martín, prov. de Buenos Aires, R. Argentina.

Dr. Facundo Manes
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina. Australian Research Council Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Sydney, Australia

Dr. Tristan A. Bekinschtein
Department of Psychology, University of Cambridge; Medical Research Council Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge Cambridge, United Kingdom.

Dr. Adolfo M. García
Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ciudad de Buenos Aires. Facultad de Educación, Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo). Mendoza, R. Argentina

Dr. Agustin Ibanez
Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina. Australian Research Council Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Sydney, Australia. Universidad Autónoma del Caribe, Barranquilla, R. de Colombia. Centro de Neurociencia Social y Cognitiva (CSCN), Escuela de Psicología de la Universidad Adolfo Ibáñez, Santiago, R. de Chile.

Referencias

1. Abrevaya S, Sedeno L, Fitipaldi S, Pineda D, Lopera F, Buritica O, Villegas A, Bustamante C, Gomez D, Trujillo N, Pautassi R, Ibanez A, Garcia AM. The Road Less Traveled: Alternative Pathways for Action-Verb Processing in Parkinson's Disease. J Alzheimers Dis. 2017; 55:1429-35. PMID: 27834777 DOI: 10.3233/JAD-160737
2. Adolfi F, Couto B, Richter F, Decety J, Lopez J, Sigman M, Manes F, Ibáñez A.Convergence of Interoception, Emotion, and Social Cognition: A Twofold Fmri Meta-Analysis and Lesion Approach. Cortex.2017; 88:124-42. PMID: 28088652 DOI: 10.1016/j.cortex.2016.12.019
3. Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR. A Role for Somatosensory Cortices in the Visual Recognition of Emotion as Revealed by Three-Dimensional Lesion Mapping. J Neurosci. 2000; 20: 2683-90. PMID: 10729349
4. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSMV 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
5. Avenanti A, Bolognini N, Maravita A, Aglioti SM. Somatic and Motor Components of Action Simulation. Curr Biol. 2007; 17: 2129-35. PMID: 18083517 DOI: 10.1016/j.cub.2007.11.045
6. Avenanti A, Bueti D, Galati G, Aglioti SM. Transcranial Magnetic Stimulation Highlights the Sensorimotor Side of Empathy for Pain. Nat Neurosci. 2005; 8:955-60. DOI: 10.1038/nn1481
7. Avenanti A, Minio-Paluello I, Bufalari I, Aglioti SM. The Pain of a Model in the Personality of an Onlooker: Influence of State-Reactivity and Personality Traits on Embodied Empathy for Pain. Neuroimage. 2009; 44: 275-83. PMID: 18761092 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.001
8. Baez S, Couto B, Herrera E, Bocanegra Y, Trujillo-Orrego N, Madrigal-Zapata L, Cardona JF, Manes F, Ibanez A, Villegas A. Tracking the Cognitive, Social, and Neuroanatomical Profile in Early Neurodegeneration: Type Iii Cockayne Syndrome. Front Aging Neurosci. 2013; 5: 80. PMID: 24324434 DOI: 10.3389/fnagi.2013.00080
9. Baez S, Herrera E, Villarin L, Theil D, Gonzalez-Gadea ML, Gomez P, Mosquera M, Huepe D, Strejilevich S, Viglieca NS, Matthaus F, Decety J, Manes F, Ibanez AM. Contextual Social Cognition Impairments in Schizophrenia and Bipolar Disorder. PLoS One. 2013; 8: e57664. PMCID: PMC3592887 DOI: 10.1371/journal.pone.0057664
10. Baier B, Karnath HO. Tight Link between Our Sense of Limb Ownership and Self-Awareness of Actions. Stroke. 2008; 39:486-8. PMID: 18162622 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.495606
11. Baker D, Hunter E, Lawrence E, Medford N, Patel M, Senior C, Sierra M, Lambert MV, Phillips ML, David AS. Depersonalisation Disorder: Clinical Features of 204 Cases. Br J Psychiatry. 2003; 182:428-33. PMID: 12724246
12. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. J Child Psychol Psychiatry. 2001; 42: 241-51. PMID: 11280420
13. Barttfeld P, Amoruso L, Ais J, Cukier S, Bavassi L, Tomio A, Manes F, Ibanez A, Sigman M. Organization of Brain Networks Governed by Long-Range Connections Index Autistic Traits in the General Population. J Neurodev Disord. 2013; 5: 16. DOI: 10.1186/1866-1955-5-16
14. Barttfeld P, Petroni A, Baez S, Urquina H, Sigman M, Cetkovich M, Torralva T, Torrente F, Lischinsky A, Castellanos X, Manes F, Ibanez A. Functional Connectivity and Temporal Variability of Brain Connections in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder. Neuropsychobiology. 2014; 69: 65-75. PMID: 24576926 DOI: 10.1159/000356964
15. Barttfeld P, Wicker B, Cukier S, Navarta S, Lew S, Leiguarda R, Sigman M. State-Dependent Changes of Connectivity Patterns and Functional Brain Network Topology in Autism Spectrum Disorder. Neuropsychologia. 2012; 50: 3653-62. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.047
16. Barttfeld P, Wicker B, McAleer P, Belin P, Cojan Y, Graziano M, Leiguarda R, Sigman M. Distinct Patterns of Functional Brain Connectivity Correlate with Objective Performance and Subjective Beliefs. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013. 110: 11577-82. PMCID: PMC3710822 DOI: 10.1073/pnas.1301353110
17. Beck A, Steer R, Brown G. Manual for the Beck Depression Inventory-II: San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
18. Beckmann CF. DeLuca M. Devlin JT. Smith SM. Investigations into Resting-State Connectivity Using Independent Component Analysis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005; 360: 1001-13. PMCID: PMC1854918 DOI: 10.1098/rstb.2005.1634
19. Bechara A, Naqvi N. Listening to Your Heart: Interoceptive Awareness as a Gateway to Feeling. Nat Neurosci. 2004; 7: 102-3. PMID: 14747831 DOI: 10.1038/nn0204-102
20. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar Mri. Magn Reson Med. 1995; 34: 537-41. PMID: 8524021
21. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1124: 1-38. DOI: 10.1196/annals.1440.011
22. Buckner RL, Vincent JL. Unrest at Rest: Default Activity and Spontaneous Network Correlations. Neuroimage. 2007; 37: 1091-6; discussion 97-9. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.010
23. Bullmore E. Sporns O. Complex Brain Networks: Graph Theoretical Analysis of Structural and Functional Systems. Nat Rev Neurosci. 2009; 10: 186-98. PMID: 19190637 DOI: 10.1038/nrn2575
24. Canales-Johnson A, Silva C, Huepe D, Rivera-Rei A, Noreika V, Garcia Mdel C, Silva C, Ciraolo C, Vaucheret E, Sedeño L, Couto B, Kargieman L, Baglivo F, Sigman M, Chennu S, Ibanez A, Rodriguez E, Bekinschtein TA. Auditory Feedback Differentially Modulates Behavioral and Neural Markers of Objective and Subjective Performance

When Tapping to Your Heartbeat. Cereb Cortex. 2015; 25: 4490-503. DOI: 10.1093/cercor/bhv076
25. Couto B, Adolfi F, Sedeño L, Salles A, Canales-Johnson A, Alvarez-Abut P, Garcia-Cordero I, Pietto M, Bekinschtein T, Sigman M, Manes F, Ibanez A. Disentangling Interoception: Insights from Focal Strokes Affecting the Perception of External and Internal Milieus. Front Psychol. 2015; 6: 503. PMCID: PMC4416458 DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00503
26. Couto B, Manes F, Montanes P, Matallana D, Reyes P, Velasquez M, Yoris A, Baez S, Ibanez A. Structural Neuroimaging of Social Cognition in Progressive Non-Fluent Aphasia and Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. Front Hum Neurosci. 2013; 7: 467. PMCID: PMC3744869 DOI: 10.3389/fnhum.2013.00467
27. Couto B, Salles A, Sedeno L, Peradejordi M, Barttfeld P, Canales-Johnson A, Dos Santos YV, Huepe D, Bekinschtein T, Sigman M, Favaloro R, Manes F, Ibanez A. The Man Who Feels Two Hearts: The Different Pathways of Interoception. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014; 9: 1253-60. PMCID: PMC4158360 DOI: 10.1093/scan/nst108
28. Couto B, Sedeño L, Sposato A, Sigman M, Riccio PM, Salles A, Lopez V, Schroeder J, Manes F, Ibanez A. Insular Networks for Emotional Processing and Social Cognition: Comparison of Two Case Reports with Either Cortical or Subcortical Involvement. Cortex. 2013; 49: 1420-34. DOI: 10.1016/j.cortex.2012.08.006
29. Craig AD. How Do You Feel--Now? The Anterior Insula and Human Awareness. Nat Rev Neurosci. 2009; 10: 59-70. DOI: 10.1038/nrn2555
30. Craig AD.'How Do You Feel? Interoception: The Sense of the Physiological Condition of the Body. Nat Rev Neurosci. 2002; 3:655-66. PMID: 12154366 DOI: 10.1038/nrn894
31. Craig AD. Human Feelings: Why Are Some More Aware Than Others? Trends Cogn Sci. 2004; 8: 239-41. PMID: 15165543 DOI: 10.1016/j.tics.2004.04.004
32. Craig AD. Interoception: The Sense of the Physiological Condition of the Body. Curr Opin Neurobiol. 2003; 13: 500-5. PMID: 12965300
33. Crawford JR, Garthwaite PH. Investigation of the Single Case in Neuropsychology: Confidence Limits on the Abnormality of Test Scores and Test Score Differences. Neuropsychologia. 2002. 40: 1196-208.
34. Crawford JR, Garthwaite PH, Howell DC. On Comparing a Single Case with a Control Sample: An Alternative Perspective. Neuropsychologia. 2009; 47: 2690-5. PMID: 19383506 DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.011
35. Crawford JR, Garthwaite PH, Porter S. Point and Interval Estimates of Effect Sizes for the Case-Controls Design in Neuropsychology: Rationale, Methods, Implementations, and Proposed Reporting Standards. Cogn Neuropsychol. 2010; 27: 245-60. DOI: 10.1080/02643294.2010.513967
36. Crawford JR, Garthwaite PH, Ryan K. Comparing a Single Case to a Control Sample: Testing for Neuropsychological Deficits and Dissociations in the Presence of Covariates. Cortex. 2011; 47:1166-78. DOI: 10.1016/j.cortex.2011.02.017
37. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Neuroanatomical Basis for First- and Second-Order Representations of Bodily States. Nat Neurosci. 2007; 4: 207-12. DOI: 10.1038/84048
38. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness. Nat Neurosci. 2004; 7:189-95. PMID: 14730305 DOI: 10.1038/nn1176
39. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD. Subcortical and Cortical Brain Activity During the Feeling of Self-Generated Emotions. Nat Neurosci. 2000; 3:1049-56. PMID: 11017179 DOI: 10.1038/79871
40. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent Resting-State Networks across Healthy Subjects. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103: 13848-53. DOI: 10.1073/pnas.0601417103
41. Davis M. A Multidimensional Approach to Individual Differences in Empathy. JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology. 1980; 10:85.
42. Davis M. Empathy: A Social Psychological Approach. New York: Routledge; 1996.
43. Davis M. Measuring Individual Differences in Empathy: Evidence for a Multidimensional Approach. J Pers Soc Psycho.1983; 44(1):113-26.
44. De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. Fmri Resting State Networks Define Distinct Modes of Long-Distance Interactions in the Human Brain. Neuroimage. 2006; 29: 1359-67. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035
45. Decety J, Grezes J. The Power of Simulation: Imagining One's Own and Other's Behavior. Brain Res. 2006; 1079: 4-14. PMID: 16460715 DOI: 10.1016/j.brainres.2005.12.115
46. Decety J, Jackson PL. The Functional Architecture of Human Empathy. Behav Cogn Neurosci Rev. 2004; 3: 71-100. PMID: 15537986 DOI: 10.1177/1534582304267187
47. Decety J, Michalska KJ, Kinzler KD. The Contribution of Emotion and Cognition to Moral Sensitivity: A Neurodevelopmental Study. Cereb Cortex. 2012; 22: 209-20. PMID: 21616985 DOI: 10.1093/cercor/bhr111
48. Dosenbach UN, Nardos B, Cohen AL, Fair DA, Power JD, Church JA, Nelson SM, Wig GS, Vogel AC, Lessov-Schlaggar CN, Barnes KA, Dubis JW, Feczko E, Coalson RS, Pruett Jr JR, Barch DM, Petersen SE, Schlaggar BL. Prediction of Individual Brain Maturity Using Fmri. Science. 2010; 329:1358-61. DOI: 10.1126/science.1194144
49. Dunn BD, Galton HC, Morgan, Evans D, Oliver C, Meyer M, Cusack R, Lawrence AD, Dalgleish T. Listening to Your Heart. How Interoception Shapes Emotion Experience and Intuitive Decision Making. Psychol Sci. 2010; 21: 1835-44. PMID: 21106893 DOI: 10.1177/0956797610389191
50. Ernst J, Northoff G, Boker H, Seifritz E. Grimm S. Interoceptive Awareness Enhances Neural Activity During Empathy. Hum Brain Mapp. 2013; 34: 1615-24. PMID: 22359353 DOI: 10.1002/hbm.22014
51. Farrer C, Franck N, Georgieff N, Frith CD, Decety J, Jeannerod M. Modulating the Experience of Agency: A Positron Emission Tomography Study. Neuroimage. 2003; 18:324-33. PMID: 12595186
52. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders,

Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.
53. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The Human Brain Is Intrinsically Organized into Dynamic, Anticorrelated Functional Networks. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 9673-8. DOI: 10.1073/pnas.0504136102
54. Fukushima H, Terasawa Y, Umeda S. Association between Interoception and Empathy: Evidence from Heartbeat-Evoked Brain Potential. Int J Psychophysiol. 2011; 79: 259-65. PMID: 21055427 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2010.10.015
55. Garcia-Cordero I, Esteves S, Mikulan E, Hesse E, Baglivo F, Silva W, Garcia Mdel C, Vaucheret E, Ciraolo C, Santamaria-Garcia H, Adolfi F, Pietto M, Herrera Murcia H, Legaz A, Manes F, García AM, Sigman M, Bekinschtein T, Ibanez A, Sedeño L. Attention, in and Out: Scalp-Level and Intracranial Eeg Correlates of Interoception and Exteroception. Front Neurosci. 2017; 11: 411. PMCID: PMC5515904 DOI: 10.3389/fnins.2017.00411
56. Garcia-Cordero I, Sedeno L, de la Fuente L, Slachevsky A, Forno G, Klein F, Lillo P, Ferrari J, Rodriguez C, Bustin J, Torralva T, Baez S, Yoris A, Esteves S, Melloni M, Salamone P, Huepe D, Manes F, Garcia AM, Ibanez A. Feeling, Learning from and Being Aware of Inner States: Interoceptive Dimensions in Neurodegeneration and Stroke. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016; 371: (1708). pii: 20160006. PMCID: PMC5062096 DOI: 10.1098/rstb.2016.0006.
57. Garcia-Cordero I, Sedeno L, Fraiman D, Craiem D, de la Fuente LA, Salamone P, Serrano C, Sposato L, Manes F, Ibanez A. Stroke and Neurodegeneration Induce Different Connectivity Aberrations in the Insula. Stroke. 2015; 46: 2673-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009598
58. Garcia AM, Abrevaya S, Kozono G, Cordero IG, Cordoba M, Kauffman MA, Pautassi R, Munoz E, Sedeño L. Ibanez A. The Cerebellum and Embodied Semantics: Evidence from a Case of Genetic Ataxia Due to Stub1 Mutations. J Med Genet. 2017; 54: 114-24. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104148
59. Garcia AM, Sedeño L. Herrera Murcia E. Couto B. Ibanez A. A Lesion-Proof Brain? Multidimensional Sensorimotor, Cognitive, and Socio-Affective Preservation Despite Extensive Damage in a Stroke Patient. Front Aging Neurosci. 2016; 8: 335. PMID: 28119603. DOI doi: 10.3389/fnagi.2016.00335
60. Greicius M. Resting-State Functional Connectivity in Neuropsychiatric Disorders. Curr Opin Neurol. 2008; 21: 424-30. PMID: 18607202 DOI: 10.1097/WCO.0b013e328306f2c5
61. Harrison NA, Gray MA, Gianaros PJ, Critchley HD. The Embodiment of Emotional Feelings in the Brain. J Neurosci. 2010;30: 2878-84. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1725-10.2010
62. Hesse E, Mikulan E, Decety J, Sigman M, Garcia Mdel C, Silva W, Ciraolo C, Vaucheret E, Baglivo F, Huepe D, Lopez V, Manes F, Bekinschtein TA, Ibanez A. Early Detection of Intentional Harm in the Human Amygdala. Brain. 2016; 139: 54-61. PMID: 26608745 DOI: 10.1093/brain/awv336
63. Humphries MD, Gurney K. Network 'Small-World-Ness': A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence. PLoS One. 2008; 3: e0002051. DOI: 10.1371/journal.pone.0002051
64. Hunter EC. Phillips ML, Chalder T, Sierra M, David AS. Depersonalisation Disorder: A Cognitive-Behavioural Conceptualisation. Behav Res Ther. 2003; 41:1451-67. PMID: 14583413
65. Hunter EC, Sierra M, David AS. The Epidemiology of Depersonalisation and Derealisation. A Systematic Review. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2004; 39(1):9-18. PMID: 15022041 DOI: 10.1007/s00127-004-0701-4
66. Iacoboni M. Imitation, Empathy, and Mirror Neurons. Annu Rev Psychol. 2009; 60: 653-70. PMID: 18793090 DOI: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163604
67. Ibanez A, Aguado J, Baez S, Huepe D, Lopez V, Ortega R, Sigman M, Mikulan E, Lischinsky A, Torrente F, Cetkovich M, Torralva T, Bekinschtein T, Manes F. From Neural Signatures of Emotional Modulation to Social Cognition: Individual Differences in Healthy Volunteers and Psychiatric Participants. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014; 9: 939-50. DOI: 10.1093/scan/nst067
68. Ibanez A, Gleichgerrcht E, Manes F. Clinical Effects of Insular Damage in Humans. Brain Struct Funct. 2010; 214:397-410. PMID: 20512375 DOI: 10.1007/s00429-010-0256-y
69. Ibañez A, Manes F. Contextual Social Cognition and the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. Neurology. 2012; 78:1354-62. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182518375
70. Karnath HO, Baier B, Nagele T. Awareness of the Functioning of One's Own Limbs Mediated by the Insular Cortex? J Neurosci. 2005; 25: 7134-8. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1590-05.2005
71. Keysers C, Kaas JH, Gazzola V. Somatosensation in Social Perception. Nat Rev Neurosci. 2010; 11: 417-28. PMID: 20445542 DOI: 10.1038/nrn2833
72. Keysers C, Wicker B, Gazzola V, Anton JL, Fogassi L, Gallese V. A Touching Sight: Sii/Pv Activation During the Observation and Experience of Touch. Neuron. 2004; 42: 335-46. PMID: 15091347
73. Khalsa SS, Rudrauf D, Feinstein JS, Tranel D. The Pathways of Interoceptive Awareness. Nat Neurosci. 2009; 12: 1494-6. DOI: 10.1038/nn.2411
74. Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-Analytic Evidence for Common and Distinct Neural Networks Associated with Directly Experienced Pain and Empathy for Pain. Neuroimage. 2011; 54: 2492-502. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.014
75. Lavin C, Melis C, Mikulan E, Gelormini C, Huepe D, Ibanez A. The Anterior Cingulate Cortex: An Integrative Hub for Human Socially-Driven Interactions. Front Neurosci. 2013; 7:64. PMCID: PMC3647221 DOI: 10.3389/fnins.2013.00064
76. Lawrence EJ, Shaw P, Baker D, Baron-Cohen S, David AS. Measuring Empathy: Reliability and Validity of the Empathy Quotient. Psychol Med. 2004; 34: 911-9. PMID: 15500311
77. Lawrence EJ, Shaw P, Baker D, Patel M, Sierra-Siegert M, Medford N, David AS. Empathy and Enduring Depersonalization: The Role of Self-Related Processes. Soc Neurosci. 2007; 2: 292-306.
78. Lee WE, Kwok CH, Hunter EC, Richards M, David

AS. Prevalence and Childhood Antecedents of Depersonalization Syndrome in a Uk Birth Cohort'. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2012; 47:253-61. doi: 10.1007/s00127-010-0327-7.
79. Lemche E, Anilkumar A, Giampietro VP, Brammer MJ, Surguladze SA, Lawrence NS, Gasston D, Chitnis X, Williams SC, Sierra M, Joraschky P, Phillips ML. Cerebral and Autonomic Responses to Emotional Facial Expressions in Depersonalisation Disorder. Br J Psychiatry. 2008; 193: 222-8. PMID: 18757982 DOI: 10.1192/bjp.bp.107.044263
80. Lemche E, Brammer MJ, David AS, Surguladze SA, Phillips ML, Sierra M, Williams SC, Giampietro VP. Interoceptive-Reflective Regions Differentiate Alexithymia Traits in Depersonalization Disorder. Psychiatry Res. 2013; 214:66-72.
81. Lemche E, Surguladze SA, Giampietro VP, Anilkumar A, Brammer MJ, Sierra M, Chitnis X, Williams SC, Gasston D, Joraschky P, David AS, Phillips ML. Limbic and Prefrontal Responses to Facial Emotion Expressions in Depersonalization. Neuroreport. 2007; 18: 473-7. PMID: 17496806 DOI: 10.1097/WNR.0b013e328057deb3
82. Medford N1, Brierley B, Brammer M, Bullmore ET, David AS, Phillips ML. Emotional Memory in Depersonalization Disorder: A Functional Mri Study. Psychiatry Res. 2006; 148: 93-102. PMID: 17085021 DOI: 10.1016/j.pscychresns.2006.05.007
83. Melloni M, Billeke P, Baez S, Hesse E, de la Fuente L, Forno G, Birba A, Garcia-Cordero I, Serrano C, Plastino A, Slachevsky A, Huepe D, Sigman M, Manes F, Garcia AM, Sedeño L, Ibanez A. Your Perspective and My Benefit: Multiple Lesion Models of Self-Other Integration Strategies During Social Bargaining. Brain. 2016; 139(11):3022-3040. PMID: 27679483 DOI: 10.1093/brain/aww231
84. Melloni M, Lopez V, Ibanez A. Empathy and Contextual Social Cognition. Cogn Affect Behav Neurosci. 2014; 14:407-25. PMID: 23955101 DOI: 10.3758/s13415-013-0205-3
85. Melloni M, Sedeño L, Couto B, Reynoso M, Gelormini C, Favaloro R, Canales-Johnson A, Sigman M, Manes F, Ibanez A. Preliminary Evidence About the Effects of Meditation on Interoceptive Sensitivity and Social Cognition. Behav Brain Funct. 2013; 9: 47. PMCID: PMC3878404 DOI: 10.1186/1744-9081-9-47
86. Michal M, Kaufhold J, Grabhorn R, Krakow K, Overbeck G, Heidenreich T. Depersonalization and Social Anxiety. J Nerv Ment Dis. 2005; 193: 629-32. PMID: 16131947
87. Molina Castillo JJ, Martinez de la Iglesia J, Albert Colomer C, Berrios G, Sierra M, Luque Luque R. [Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Cambridge Depersonalisation Scale]. Actas Esp Psiquiatr. 2006; 34:185-92.
88. Novembre G, Zanon M, Silani G. Empathy for Social Exclusion Involves the Sensory-Discriminative Component of Pain: A within-Subject Fmri Study. Soc Cogn Affect Neurosci; 2015; 10:153-64. PMCID: PMC4321615 DOI: 10.1093/scan/nsu038
89. Noyes Jr R, Woodman C, Garvey MJ, Cook BL, Suelzer M, Clancy J, Anderson DJ. Generalized Anxiety Disorder Vs. Panic Disorder. Distinguishing Characteristics and Patterns of Comorbidity. J Nerv Ment Dis, 1992; 180: 369-79. PMID: 1593271
90. Ovadia-Caro S, Nir Y, Soddu A, Ramot M, Hesselmann G, Vanhaudenhuyse A, Dinstein I, Tshibanda JF, Boly M, Harel M, Laureys S, Malach R. Reduction in Inter-Hemispheric Connectivity in Disorders of Consciousness. PLoS One. 2012; 7: e37238. DOI: 10.1371/journal.pone.0037238
91. Pennebaker J. The Psychology of Physical Symptoms. New York: Springer-Verlag;1982.
92. Phillips ML, Medford N, Senior C, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Andrew C, Sierra M, Williams CS, David AS. Depersonalization Disorder: Thinking without Feeling. Psychiatry Res. 2001; 108:145-60.
93. Pitcher D, Garrido L, Walsh V, Duchaine BC. Transcranial Magnetic Stimulation Disrupts the Perception and Embodiment of Facial Expressions. J Neurosci. 2008; 28: 8929-33. PMID: 18768686 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1450-08.2008
94. Pollatos O, Gramann K, Schandry R. Neural Systems Connecting Interoceptive Awareness and Feelings. Hum Brain Mapp. 2007; 28:9-18. PMID: 16729289 DOI: 10.1002/hbm.20258
95. Pollatos O, Herbert BM, Matthias E, Schandry R. Heart Rate Response after Emotional Picture Presentation Is Modulated by Interoceptive Awareness. Int J Psychophysiol. 2007; 63:117-24. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2006.09.003
96. Pollatos O, Kirsch W, Schandry R. On the Relationship between Interoceptive Awareness, Emotional Experience, and Brain Processes. Brain Res Cogn Brain Res. 2005; 25: 948-62. PMID: 16298111 DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2005.09.019
97. Raichle ME. A Paradigm Shift in Functional Brain Imaging. J Neurosci. 2009; 29:12729-34. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4366-09.2009
98. Rizzolatti G, Fogassi L. Gallese V. Mirrors of the Mind. Sci Am. 2006; 295: 54-61. PMID: 17076084
99. Rouse CH, Jones GE, Jones KR. The Effect of Body Composition and Gender on Cardiac Awareness. Psychophysiology. 1998; 25: 400-7. PMID: 3174906
100. Rubinov M, Sporns O. Complex Network Measures of Brain Connectivity: Uses and Interpretations. Neuroimage. 2010; 52: 1059-69. PMID: 19819337 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
101. Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E. Neurophysiological Architecture of Functional Magnetic Resonance Images of Human Brain. Cereb Cortex. 2005; 15: 1332-42. DOI: 10.1093/cercor/bhi016
102. Schaefer M, Heinze HJ, Rotte M. Embodied Empathy for Tactile Events: Interindividual Differences and Vicarious Somatosensory Responses During Touch Observation. Neuroimage. 2012; 60: 952-7. PMID: 22306799 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.112
103. Schandry R. Heart Beat Perception and Emotional Experience. Psychophysiology; 1981; 18:483-8. PMID: 7267933
104. Schulz A, Koster S, Beutel ME, Schachinger H, Vogele C, Rost S, Rauh M, Michal M. Altered Patterns of Heartbeat-Evoked Potentials in Depersonalization / Derealization Disorder: Neurophysiological Evidence for Impaired Cortical Representation of Bodily Signals. Psychosom Med.

2015; 77: 506-16. PMID: 25984819 DOI: 10.1097/PSY.0000000000000195
105. Sedeño L, Couto B, Garcia-Cordero I, Melloni M, Baez S, Morales Sepulveda JP, Fraiman D, Huepe D, Hurtado E, Matallana D, Kuljis R, Torralva T, Chialvo D, Sigman M, Piguet O, Manes F, Ibanez A. Brain Network Organization and Social Executive Performance in Frontotemporal Dementia', J Int Neuropsychol Soc. 2016; 22: 250-62. PMID: 26888621 DOI: 10.1017/S1355617715000703
106. Sedeño L. Couto B, Melloni M, Canales-Johnson A, Yoris A, Baez S, Esteves S, Velasquez M, Barttfeld P, Sigman M, Kichic R, Chialvo D, Manes F, Bekinschtein TA, Ibanez A. How Do You Feel When You Can't Feel Your Body? Interoception, Functional Connectivity and Emotional Processing in Depersonalization-Derealization Disorder. PLoS One. 2014; 9: e98769. PMCID: PMC4072534 DOI: 10.1371/journal.pone.0098769
107. Sedeño L, Piguet O, Abrevaya S, Desmaras H, Garcia-Cordero I, Baez S, Alethia de la Fuente L, Reyes P, Tu S, Moguilner S, Lori N, Landin-Romero R, Matallana D, Slachevsky A, Torralva T, Chialvo D, Kumfor F, Garcia AM, Manes F, Hodges JR, Ibanez A. Tackling Variability: A Multicenter Study to Provide a Gold-Standard Network Approach for Frontotemporal Dementia. Hum Brain Mapp. 2017. 38(8):3804-3822. DOI: 10.1002/hbm.23627
108. Seth AK, Suzuki K, Critchley HD. An Interoceptive Predictive Coding Model of Conscious Presence. Front Psychol. 2011; 2: 395. PMCID: PMC3254200 DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00395
109. Sierra M, David AS. Depersonalization: A Selective Impairment of Self-Awareness. Conscious Cogn. 2011; 20: 99-108. PMID: 21087873 DOI: 10.1016/j.concog.2010.10.018
110. Sierra M, Lopera F, Lambert MV, Phillips ML, David AS. Separating Depersonalisation and Derealisation: The Relevance of the "Lesion Method". J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 530-2. PMID: 11909918
111. Sierra M, Senior C, Dalton J, McDonough M, Bond A, Phillips ML, O'Dwyer AM, David AS. Autonomic Response in Depersonalization Disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002; 59: 833-8. PMID: 12215083
112. Singer T, Lamm C. The Social Neuroscience of Empathy. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1156: 81-96. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04418.x
113. Spielberg C, Gorsuch R. Lushene R. Manual for the State-Trait Inventory. Palo Alto: Consulting Pychological Press; 1970.
114. Sporns O, Zwi JD. The Small World of the Cerebral Cortex. Neuroinformatics 2004; 2: 145-62. PMID: 15319512 DOI: 10.1385/NI:2:2:145
115. Supekar K, Menon V. Developmental Maturation of Dynamic Causal Control Signals in Higher-Order Cognition: A Neurocognitive Network Model. PLoS Comput Biol. 2012; 8:e1002374. PLoS Comput Biol. 2012 Feb;8(2):e1002374. PMCID: PMC3271018 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002374
116. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer's Disease. PLoS Comput Biol. 2008; 4: e1000100. PMCID: PMC2435273 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000100
117. Terasawa Y, Fukushima H, Umeda S. How Does Interoceptive Awareness Interact with the Subjective Experience of Emotion? An Fmri Study. Hum Brain Mapp. 2013; 34:598-612. PMID: 22102377 DOI: 10.1002/hbm.21458
118. Toni C, Cassano GB, Perugi G, Murri L, Mancino M, Petracca A, Akiskal H, Roth SM. Psychosensorial and Related Phenomena in Panic Disorder and in Temporal Lobe Epilepsy. Compr Psychiatry. 1996; 37:125-33. PMID: 8654062
119. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Lopez P, Manes F. Ineco Frontal Screening (Ifs): A Brief, Sensitive, and Specific Tool to Assess Executive Functions in Dementia. J Int Neuropsychol Soc. 2009; 15: 777-86. PMID: 19635178 DOI: 10.1017/S1355617709990415
120. Tsakiris M. My Body in the Brain: A Neurocognitive Model of Body-Ownership. Neuropsychologia. 2010; 48: 703-12. PMID: 19819247 DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.034
121. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated Anatomical Labeling of Activations in Spm Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the Mni Mri Single-Subject Brain. Neuroimage. 2002; 15: 273-89. DOI: 10.1006/nimg.2001.0978
122. van den Heuvel M, Mandl R, Hulshoff Pol H. Normalized Cut Group Clustering of Resting-State Fmri Data. PLoS One. 2008; 3: e2001. PMCID: PMC2291558 DOI: 10.1371/journal.pone.0002001
123. Watts DJ, Strogatz SH. Collective Dynamics of 'Small-World' Networks. Nature. 1998; 393: 440-2. PMID: 9623998 DOI: 10.1038/30918
124. Whitehead WE, Drescher VM, Heiman P, Blackwell B. Realtion of Heart Rate Control to Heartbeat Perception. Biofeedback Self Regul. 1977; 2: 317-92. PMID: 612350
125. Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of Us Disgusted in My Insula: The Common Neural Basis of Seeing and Feeling Disgust. Neuron. 2003; 40: 655-64. PMID: 14642287
126. Yoris A, Esteves S, Couto B, Melloni M, Kichic R, Cetkovich M, Favaloro R, Moser J, Manes F, Ibanez A, Sedeño L. The Roles of Interoceptive Sensitivity and Metacognitive Interoception in Panic. Behav Brain Funct. 2015; 11: 14. PMCID: PMC4422149 DOI: 10.1186/s12993-015-0058-8
127. Yoris A, Garcia AM, Traiber L, Santamaria-Garcia H, Martorell M, Alifano F, Kichic R, Moser JS, Cetkovich M, Manes F, Ibanez A, Sedeño L. The Inner World of Overactive Monitoring: Neural Markers of Interoception in Obsessive-Compulsive Disorder. Psychol Med. 2017; 47(11):1957-70. PMID: 28374658 DOI: 10.1017/S0033291717000368