

## **Capítulo 6. Trastornos de ansiedad**

Abraham Puga-Olguín, Juan Francisco Rodríguez-Landa, Alejandra Morales-Arias, Cesar Soria-Fregozo, Abril Alondra Barrientos-Bonilla

### **Resumen**

La ansiedad es una emoción normal que cuando rebasa ciertos límites se convierte en patológica. Los trastornos de ansiedad se caracterizan por alteraciones cerebrales que modifican la conducta y deterioran la calidad de vida de quienes los padecen. Actualmente, se tienen avances significativos en cuanto a su etiología y tratamiento, pero al ser trastornos con un origen multifactorial, aún se desconocen diversos aspectos. Los trastornos de ansiedad tienen una alta prevalencia en la población y generan altos costos en su tratamiento, por lo cual, es de importancia clínica su estudio, tratamiento y prevención para mantener una adecuada salud mental.

### **Criterios diagnósticos y características generales de los trastornos de ansiedad**

La ansiedad es una emoción normal que permite al ser humano y a la mayoría de los animales mantenerse alertas ante los factores socio-ambientales que de manera cotidiana viven; lo cual es benéfico y permite que el individuo se adapte a su ambiente. Sin embargo, cuando esos factores son intensos y prolongados pueden dejar de ser normales y convertirse en trastornos de ansiedad, que impactan negativamente en la salud mental de los organismos. Los trastornos de ansiedad (TA) se caracterizan por diversos síntomas, pero destacan la presencia de miedo y ansiedad de manera exacerbada (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

El miedo se caracteriza por ser una emoción básica que se genera ante una amenaza (estímulo presente) induciendo de manera inmediata agitación y ansiedad. Evolutivamente, ante condiciones normales, genera una respuesta fisiológica que prepara a los organismos ante situaciones de peligro y garantiza su supervivencia, mientras que la ansiedad es una respuesta anticipatoria subjetiva que propicia una activación fisiológica ante estímulos aversivos de manera semejante al miedo. Sin embargo, en la ansiedad, la respuesta puede persistir, aunque la amenaza haya desaparecido (Tovote, Fadok, & Luthi, 2015). La ansiedad

se caracteriza por tensión muscular, preocupación por un peligro futuro y comportamientos de evitación (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). Por lo tanto, el miedo y la ansiedad pueden inducir respuestas conductuales defensivas para evitar el daño y asegurar la supervivencia, demostrando que juegan un papel importante en la adaptación, pero de manera crónica y excesiva pueden generar efectos negativos (Tovote et al., 2015); desencadenando propiamente dicho, los TA.

Los TA constituyen un conjunto de alteraciones psiquiátricas muy complejas donde el común denominador son los síntomas de miedo, evitación y ansiedad. Se caracterizan por preocupación excesiva, hiperactividad ante estímulos externos y alteraciones fisiológicas y psicológicas, que pueden ser negativas para las personas que los sufren, lo cual genera malestar físico y psicológico, así como deterioro de su calidad de vida (Remes, Brayne, van der Linde, & Lafortune, 2016).

En los TA hay una sobre activación del sistema nervioso autónomo, liberación de hormonas en respuesta al estrés, así como alteraciones en el funcionamiento de estructuras cerebrales que regulan las emociones. Estos trastornos pueden diferenciarse unos de otros según el factor desencadenante de miedo (Tabla 1) y se distinguen de la ansiedad transitoria dado que los síntomas son regularmente excesivos, desproporcionados al contexto y persistentes por un tiempo prolongado. No obstante, la duración de la ansiedad puede ser más corta en niños, además de que se considera un periodo de mayor vulnerabilidad para desarrollar TA y estos pueden persistir en la edad adulta, cuando no se da un tratamiento adecuado (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013; Morgan, Horn, & Bergman, 2011).

Actualmente, existen herramientas que permiten hacer un diagnóstico más objetivo para diferenciar entre los TA, entre ellas tenemos la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) que si bien la última versión incluye trastornos mentales, el CIE-11 también aborda diversas enfermedades fuera del concepto psiquiátrico; mientras que el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V), se enfoca específicamente a la caracterización de los trastornos psiquiátricos, incluyendo un listado de criterios diagnósticos y diferenciales entre los TA (Tabla 1), por lo cual el DSM-V permite al profesional en salud mental tomar decisiones más sólidas con base en los criterios, pero es

importante mencionar que el especialista también debe apoyarse en otros instrumentos para dar un diagnóstico más objetivo e integral.

**Tabla 1. Clasificación de trastornos de ansiedad de acuerdo con el DSM-V\***

Trastorno	Criterios diagnósticos	Diagnóstico diferencial
<b>Ansiedad por separación</b>	<p>A. Miedo, ansiedad y preocupación de manera excesiva y recurrente ocasionado por la separación de personas por las que el individuo siente apego; existen ideas de que puedan sufrir un accidente, enfermedad, muerte, ser raptados y perderse. Puede ser inducida por separación del hogar y miedo a estar solo. Se acompaña de síntomas físicos como cefaleas, dolor de estómago, náuseas y vómitos.</p> <p>B. El miedo, ansiedad o evitación debe tener una duración de cuatro semanas en niños o adolescentes y seis meses o más en adultos.</p> <p>C. Deterioro en aspectos sociales, académicos y laborales.</p> <p>D. Esta afectación es muy característica y no puede confundirse con otro trastorno mental.</p>	<p>Se distingue de la ansiedad generalizada y de otros trastornos, debido a que la ansiedad generada se asocia a la separación del hogar o de las figuras de apego. No se vincula a una crisis de pánico inesperada (trastorno de pánico), ni a un tipo de miedo específico (agorafobia, fobia social), tampoco a eventos traumáticos.</p> <p>En los trastornos depresivos y bipolares se presenta una baja motivación, a diferencia del trastorno de ansiedad por separación donde las personas pueden presentar baja motivación o deprimirse después del distanciamiento con la figura de apego.</p> <p>Se diferencia de los trastornos psicóticos, debido a que las experiencias perceptivas inusuales se revierten ante la presencia de la persona de apego.</p>
<b>Mutismo selectivo</b>	<p>A. Incapacidad para hablar en situaciones sociales, timidez excesiva, miedo a la humillación y aislamiento social.</p> <p>B. Interfiere en logros académicos y laborales, por la interferencia en la comunicación social.</p> <p>C. Duración mínima de un mes.</p> <p>D. No se asocia a la falta de conocimiento puesto que los individuos hablan con normalidad con familiares inmediatos.</p> <p>E. No se produce durante el curso de una esquizofrenia o en el trastorno del espectro autista.</p>	<p>Se distingue de los trastornos de la comunicación debido a que en estos la alteración del habla no se debe a una situación social.</p> <p>Personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos o del espectro autista presentan dificultades al hablar en todos los aspectos sociales; sin embargo, en el mutismo selectivo se presenta la capacidad de hablar en determinadas circunstancias sociales.</p>
<b>Fobia específica</b>	<p>A. Miedo o ansiedad excesiva por un acontecimiento específico u objeto.</p> <p>B. Miedo y ansiedad inmediata en respuesta al estímulo.</p> <p>C. Evitación o resistencia al estímulo.</p> <p>D. Miedo o ansiedad desproporcional al peligro real.</p> <p>E. Malestar clínico durante seis meses o más.</p> <p>F. Deterioro social y laboral.</p> <p>G. La fobia específica no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno.</p> <p>Existen diferentes estímulos fóbicos: animal, entorno natural, sangre-inyección-herida y situacional.</p>	<p>Las personas si sólo tienen miedo a una situación de agorafobia serán diagnosticadas con fobia específica situacional, pero si temen a dos o más eventos el diagnóstico será para agorafobia.</p> <p>No debe confundirse con la ansiedad por separación dado que en esta la característica principal es la separación de la figura de apego.</p> <p>Se pueden experimentar ataques de pánico en las fobias específicas en respuesta al estímulo, pero si el ataque se presenta de forma inesperada sin el estímulo se diagnosticará con trastorno de pánico.</p> <p>Se debe considerar trastorno de estrés postraumático, si la fobia se identifica después de una situación traumática.</p> <p>Cuando se identifica aversión a los alimentos deberá considerarse un trastorno de la alimentación.</p> <p>No se justifica el diagnóstico de fobia específica cuando el miedo es por ideas delirantes.</p>
<b>Ansiedad social (fobia social)</b>	<p>A. Miedo o ansiedad excesiva cuando una persona está expuesta a la posible evaluación de otros individuos.</p> <p>B. Miedo de actuar para no ser valorado de manera negativa.</p> <p>C. Miedo o ansiedad ante eventos sociales.</p> <p>D. Evitación a situaciones sociales.</p> <p>E. Miedo y ansiedad desproporcional al contexto.</p> <p>F. Duración de los síntomas durante seis meses o más.</p> <p>G. Deterioro de la calidad de vida (social y laboral).</p> <p>H. Los síntomas no se atribuyen a efectos fisiológicos inducidos por una afección médica o sustancia.</p>	<p>En la timidez no existe un impacto negativo en la parte social y laboral difiriendo de la ansiedad social.</p> <p>En situaciones sociales individuos con ansiedad social están estables si se les deja solos, lo que no ocurre con individuos con agorafobia.</p> <p>En el trastorno de pánico existe preocupación por la misma crisis de pánico, mientras que en la ansiedad social se puede presentar una crisis por miedo a una evaluación negativa.</p> <p>Difiere del trastorno de ansiedad por separación dado que individuos con ansiedad social incluso tienen conductas de evitación ante figuras de apego.</p>

	<p>I. El miedo o la ansiedad no se explican mejor por los síntomas de otro trastorno.</p> <p>J. El miedo o la ansiedad no se deben relacionar a otra enfermedad.</p>	<p>Difiere de los sujetos con mutismo selectivo porque, aunque estos no hablen en situaciones sociales, si tienen un desempeño adecuado en situaciones en las que no se requiere hablar.</p> <p>En el trastorno obsesivo compulsivo y la esquizofrenia la diferenciación para ansiedad social es que el miedo y la evitación social son independientes de síntomas psicóticos y obsesiones.</p>
<b>Trastorno de pánico</b>	<p>A. Ataques de pánico constantes e imprevistos, malestar o miedo súbito e intenso, ocurren en minutos donde se presentan cuatro o más de los siguientes síntomas: 1) Palpitaciones, incremento de la frecuencia cardíaca. 2) Sudoración. 3) Temblores. 4) Dificultad para respirar. 5) Sensación de ahogo. 6) Dolor en el tórax. 7) Náuseas. 8) Mareo y desmayo. 9) Cambios de temperatura corporal. 10) Parestesias. 11) Desrealización o despersonalización. 12) Miedo de pérdida de control. 13) Miedo a morir.</p> <p>B. Al mes, mínimo uno de los ataques puede desencadenar tanto continua preocupación sobre los ataques o de sus consecuencias.</p> <p>C. Los ataques no se relacionan a otra enfermedad o a efectos fisiológicos de una sustancia.</p> <p>D. No se explica mejor por otro trastorno mental.</p>	<p>Si los ataques son un producto fisiológico directo de otra condición médica no se diagnosticará con trastorno de pánico.</p> <p>Cuando los ataques son por un efecto fisiológico de una sustancia no se podrá diagnosticar como trastorno de pánico.</p> <p>El trastorno de pánico se caracteriza por ataques de pánico inesperados y recurrentes, mientras que los ataques que son síntoma de otros trastornos de ansiedad se consideran esperados dado que son provocados por las situaciones.</p>
<b>Agorafobia</b>	<p>A. Miedo o ansiedad excesiva ante la exposición de dos o más de los siguientes casos: transporte público, espacios abiertos, sitios cerrados, estar en medio de personas, estar fuera de casa.</p> <p>B. Miedo o evitación de situaciones por el pensamiento de no tener ayuda si aparecen los síntomas incapacitantes.</p> <p>C. Los estímulos de agorafobia inducen miedo o ansiedad.</p> <p>D. Los individuos con el trastorno necesitan un acompañante o se resisten ante el estímulo.</p> <p>E. El miedo o la ansiedad es desproporcional al contexto.</p> <p>F. La duración de los síntomas es de seis o más meses.</p> <p>G. Deterioro de aspectos sociales y laborales.</p> <p>H. La existencia de otra enfermedad causa miedo o ansiedad de manera excesiva.</p> <p>I. Los síntomas no se explican mejor por los de otro trastorno.</p>	<p>Las personas si temen a dos o más eventos de agorafobia el diagnóstico será justificado para este trastorno, pero si sólo tienen miedo a una situación de agorafobia serán diagnosticadas con fobia específica situacional.</p> <p>Se diferencia del trastorno de ansiedad por separación debido a que en este los síntomas se deben por ausencia de las personas de apego.</p> <p>El miedo a ser evaluado de manera negativa es característico del trastorno de ansiedad social, el cual está ausente en la agorafobia.</p> <p>Si los síntomas de evitación, miedo o ansiedad son asociados a un evento traumático, se diagnosticará con trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés postraumático.</p> <p>En el trastorno depresivo mayor puede existir evitación de dejar el hogar, pero está más relacionado a la pérdida de energía y anhedonia, por lo tanto, no debería ser diagnosticado como agorafobia.</p> <p>No podrá diagnosticarse agorafobia si los individuos evitan ciertas situaciones por producto de una enfermedad.</p>
<b>Ansiedad generalizada</b>	<p>A. Ansiedad y preocupación excesiva durante un tiempo mínimo de seis meses donde hay una mayor proporción de días donde se presentan los síntomas ante distintas actividades.</p> <p>B. Dificil control de la preocupación.</p> <p>C. La preocupación y la ansiedad se relacionan a tres o más síntomas (en niños sólo se requiere uno): 1) Intranquilidad, nerviosismo y sensación de estar atrapado. 2) Fatiga. 3) Dificultad para concentrarse. 4) Irritabilidad. 5) Tensión muscular. 6) Problemas de sueño.</p> <p>D. La ansiedad, la preocupación y los síntomas físicos inducen deterioro social y laboral.</p> <p>E. El trastorno no se relaciona con efectos fisiológicos inducidos por una sustancia u otras afecciones médicas.</p> <p>F. El trastorno no se explica mejor por otro trastorno mental.</p>	<p>No se podrá diagnosticar con ansiedad generalizada si la ansiedad y la preocupación se deben a otra afección médica.</p> <p>La ansiedad generalizada se diferencia del trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos dado que un medicamento o sustancia se relacionará con la generación de la ansiedad.</p> <p>Difiere del trastorno de ansiedad social dado que en la ansiedad generalizada los individuos mostraran los síntomas estén o no ante una situación social.</p> <p>Si la ansiedad y la preocupación se explican mejor por síntomas del trastorno de estrés postraumático (en respuesta a un estímulo traumático) no se deberá diagnosticar como ansiedad generalizada.</p> <p>En trastornos psicóticos, depresivos y bipolares; no se deberá diagnosticar ansiedad generalizada por separado, si los síntomas sólo aparecen en el curso de estos trastornos.</p>
<b>Ansiedad inducida por</b>	<p>A. Predomina la ansiedad y los ataques de pánico.</p> <p>B. Los síntomas del criterio A se observan durante o después de la exposición, abstinencia o intoxicación de la sustancia/medicamento.</p> <p>C. La alteración no se explica mejor por otro trastorno.</p>	<p>Cuando la ansiedad y síntomas de pánico preceden o persisten un mes o más después del uso de sustancias o no se relacionan a la intoxicación o abstinencia de estas, no se podrá diagnosticar como trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos.</p> <p>Si la ansiedad y los ataques de pánico aparecen solamente en el transcurso de un delirium, serán asociados al delirium.</p>

<b>sustancias / medicamentos</b>	D. La alteración no puede producirse exclusivamente durante un delirium. E. Deterioro social, laboral y malestar ocasionado por los síntomas.	Si la ansiedad o los ataques de pánico son un producto fisiológico de otra condición médica deberá diagnosticarse trastorno de ansiedad debido a otra afección médica. En dado caso que haya sospecha por el tratamiento se puede interrumpir, sustituir o cambiar la medicación para determinar si la sustancia es el agente causal.
<b>Ansiedad debida a otra afección médica</b>	A. Ansiedad y ataques de pánico predominantes. B. Si la fisiopatología se debe a la afección médica se puede comprobar con historia clínica, exploración física y análisis de laboratorio. C. No se explica mejor por otro trastorno mental. D. No se puede producir durante un delirium. E. Malestar clínico, deterioro social o laboral.	No deberá diagnosticarse con este trastorno si la ansiedad está presente exclusivamente durante un delirium. Se deberá considerar un trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos si los síntomas se relacionan con el uso reciente o prolongado de sustancias, así como la suspensión de estas. Difiere del trastorno de ansiedad por enfermedad dado que este se caracteriza por inquietud y preocupación por la enfermedad y las personas pueden o no estar diagnosticadas con una afección médica, mientras que en el trastorno de ansiedad debido a otra afección médica la ansiedad es el producto fisiológico de la enfermedad orgánica.

\* Basado en el DSM-V (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

## **Etiología**

### **Neurobiología**

La conceptualización de la etiología de los TA incluye la interacción de factores psicosociales, eventos estresantes y vulnerabilidad genética, lo cual puede modificar la conectividad, funcionamiento y neuroquímica cerebral (Thibaut, 2017). En este sentido, en los TA se han detectado alteraciones en la actividad y funcionamiento de estructuras cerebrales encargadas de las emociones (Keedwell, Andrew, Williams, Brammer, & Phillips, 2005), así como estructuras frontales como la corteza prefrontal (CPF) que participa en funciones ejecutivas, planificación y la toma de decisiones; y la corteza orbito-frontal involucrada en el procesamiento cognitivo, las interacciones sociales y las emociones. Las regiones cortico-frontales paralelamente participan en la regulación del miedo, la ansiedad y el comportamiento (Drevets, 2001), donde sujetos con TA presentan alteraciones en dicha regulación. Además, bajo condiciones de estrés se ha detectado hipoactividad de la CPF (Shepard & Coutellier, 2018) y en el largo plazo puede contribuir al desarrollo de TA (Lener et al., 2017).

Por otro lado, otra estructura que participa en los TA es el hipocampo. Bajo condiciones normales esta estructura cerebral ejerce un control inhibitorio sobre la respuesta al estrés y evita la hipersecreción de glucocorticoides; cabe aclarar que estas funciones del hipocampo se ven comprometidas en pacientes con TA. Además, las alteraciones en el tamaño y la neurogénesis (nacimiento de nuevas

neuronas) del hipocampo predispone a una mayor vulnerabilidad a los efectos negativos del estrés, produciendo así mayor ansiedad (Vogt, Finch, & Olson, 1992). En los TA también se han detectado alteraciones en el funcionamiento de la amígdala la cual regula el miedo y la agresión; el núcleo central de esta estructura está interconectado con el hipocampo, regiones corticales, el tálamo y el hipotálamo, que en conjunto participan en la regulación del miedo y la ansiedad (Patriquin & Mathew, 2017; Vogt et al., 1992; Zald, 2003).

### ***Neuroquímica***

Los TA son complejos y de etiología variada, dependen de factores ambientales estresantes, biológicos, bioquímicos, epigenéticos y psicológicos, entre otros (Martin, Ressler, Binder, & Nemeroff, 2009). Una de las hipótesis que trata de explicar el origen de los TA es la monoaminérgica, que propone una desregulación en la concentración de neurotransmisores como serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) y dopamina (DA). En los últimos años otros enfoques también han incluido alteraciones en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA), la neuroplasticidad, la neurogénesis y la respuesta neuroinflamatoria (Martin et al., 2009). Principalmente, en los TA se ha detectado una reducción de la neurotransmisión inhibitoria mediada por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) a nivel cerebral (Kalueff & Nutt, 2007), además de alteraciones en sustancias químicas como el factor liberador de corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés), neuropéptidos (sustancia P, neuropéptido Y, oxitocina, orexina y galanina) y el glutamato (Patriquin & Mathew, 2017).

El glutamato es un neurotransmisor excitador involucrado en la regulación de la ansiedad y el miedo en diferentes TA (Cortese & Phan, 2005; Murrough, Abdallah, & Mathew, 2017). Un incremento en la excitabilidad neuronal mediada por glutamato aumenta los síntomas de ansiedad (Sajdyk & Shekhar, 1997). En este sentido, un desbalance entre la inhibición mediada por GABA y la excitabilidad mediada por glutamato en estructuras como la amígdala basolateral y la CPF, se relaciona con respuestas fisiológicas y conductuales típicamente alteradas en los TA (Sajdyk & Shekhar, 1997).

El estrés y los TA tienen una estrecha relación. Cuando el estrés es repetido y prolongado, genera efectos negativos que predisponen al desarrollo de trastornos psiquiátricos, incluidos los TA; esto se debe a alteraciones del eje HHA el cual regula la respuesta ante el estrés (de Kloet, Meijer, de Nicola, de Rijk, & Joels, 2018), liberando diversas hormonas como los glucocorticoides, vitales para mantener la homeostasis. No obstante, si estas hormonas tienen una liberación sostenida, pueden generar efectos negativos a largo plazo sobre el estado emocional (Ferrari & Villa, 2017).

### ***Factores genéticos y epigenéticos***

Los TA dependen de factores genéticos y epigenéticos, los genes candidatos han sido en gran medida aquellos que regulan el eje HHA y la señalización monoaminérgica (Hunter & McEwen, 2013). En este sentido, existe la hipótesis sobre la predisposición genética en los TA y que factores epigenéticos (interacciones gen-ambiente) pueden estar involucrados en estos trastornos, siendo la manifestación clínica individual un producto de estas influencias (Kendler, Gardner, & Lichtenstein, 2008). Cabe señalar, que la epigenética es el mecanismo de regulación del ADN (ácido desoxirribonucleico) que no implica la alteración en la secuencia de dicho material genético. La transcripción es regulada por mecanismos epigenéticos que incluyen tanto al ADN como sus histonas a través de la acetilación, metilación y fosforilación (huella epigenética).

Resulta complicado relacionar los mecanismos epigenéticos con la ansiedad en humanos, por lo tanto, el uso de modelos animales ha sido ampliamente utilizado, particularmente, paradigmas que reflejen aspectos de agorafobia, ansiedad social y ansiedad generalizada. En la investigación experimental con ratas o ratones, se usan modelos que permiten identificar conductas que pudieran estar relacionadas con un cierto grado de ansiedad, algunos de ellos son el laberinto de brazos elevados, la caja de luz/obscuridad, campo abierto, derrota social y la prueba de interacción social; estas pruebas son de las más utilizadas para evaluar la relación entre la ansiedad y los factores epigenéticos (Bartlett, Singh, & Hunter, 2017). Se ha reportado que la metilación del ADN regula la transcripción génica y

se sugiere que codifica las psicopatologías asociadas al estrés en la vida temprana. Así, el estrés social crónico en ratones adultos induce la desmetilación del gen CRF en el núcleo paraventricular del hipotálamo (Elliott, Ezra-Nevo, Regev, Neufeld-Cohen, & Chen, 2010), una estructura involucrada en la neurobiología del estrés y de los TA.

Por otro lado, se demostró que la variación natural en el cuidado materno (lamer y acariciar a las crías) regula la metilación del promotor del gen para receptores a glucocorticoides en el hipocampo, provocando una baja expresión de estos receptores, así como una mayor activación del eje HHA ante un estresor agudo (Weaver et al., 2004), donde esto se relacionó con un incremento de la ansiedad (Weaver, Meaney, & Szyf, 2006). De igual forma, el ejercicio en ratones adultos disminuye la expresión de micro RNAs (miR-124) e incrementa la expresión del gen para el receptor a glucocorticoides (Nr3c1) en el hipocampo, lo cual se relaciona con una “mayor resiliencia” (Pan-Vazquez et al., 2015), es decir, la capacidad que tiene el individuo para superar circunstancias traumáticas, como podría ser la muerte de un ser querido o el resultado de un accidente automotriz.

De acuerdo a lo anterior, es evidente que la fisiopatología de los TA es muy compleja y aunque existen estudios para entender el trastorno, aún se desconocen múltiples aspectos sobre su etiología, por lo cual es importante realizar investigaciones multidisciplinarias para profundizar en el entendimiento de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a estos trastornos, con el objetivo a corto y largo plazo de diseñar estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de las personas que presentan estos trastornos psiquiátricos.

## **Epidemiología**

Se estima que a nivel mundial los TA tienen una alta prevalencia de aproximadamente un 7.3 % en la población en general (Thibaut, 2017). En lugares como la Unión Europea, los TA son las condiciones psiquiátricas con mayor prevalencia, presentándose aproximadamente en un 14.0 % por arriba de otros trastornos psiquiátricos (Wittchen et al., 2011); mientras que en Estados Unidos la prevalencia (Figura 1) se estima alrededor de un 28.8 % (Kessler et al., 2005).

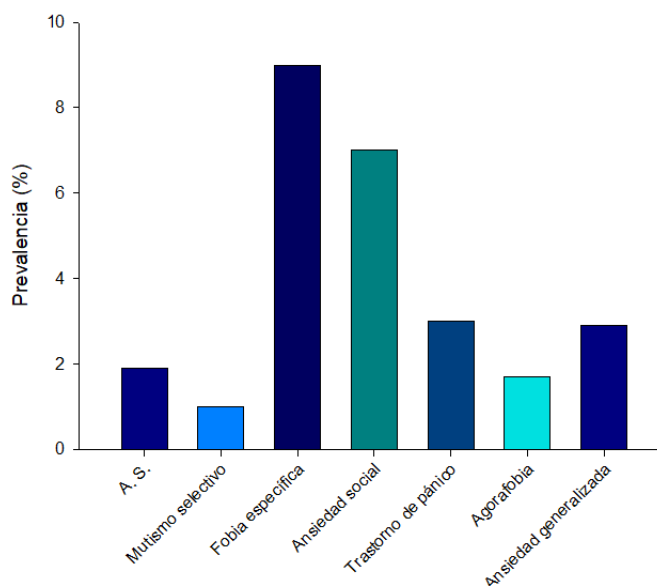


Anualmente, los TA generan costos millonarios para su tratamiento (Remes et al., 2016), por lo que esta problemática se ha convertido en un tema de importancia clínica y científica.

Algunos reportes de Suiza estiman que existe una probabilidad del 73.9 % de experimentar algún TA a una edad promedio de 50 años (Angst et al., 2016), mientras que en Estados Unidos se estima una probabilidad del 50.8 % para una edad de 75 años (Kessler et al.,

2005). Cabe mencionar que las mujeres son más propensas a desarrollar TA, en una proporción de 1.5 a 2 veces más con respecto a los hombres; debido a las fluctuaciones hormonales que ocurren durante su ciclo biológico, particularmente durante el periodo premenstrual, el posparto y la menopausia (Angst et al., 2016; Thibaut, 2017).

Los TA comúnmente, pueden tener comorbilidad entre ellos, pero hay que destacar que esto depende del tipo de TA primario, por lo cual se debe hacer un análisis detallado de las evitaciones, temores y pensamientos, para distinguir entre un trastorno y otro. En la clínica se ha observado que pacientes con TA también pueden presentar comorbilidad con otro tipo de trastornos psiquiátricos (Tabla 2); en este sentido, el experto en salud mental deberá tomar las decisiones pertinentes, basándose en la literatura y las pruebas complementarias para definir un diagnóstico adecuado (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).



**Figura 1. Porcentaje de prevalencia de los trastornos de ansiedad de acuerdo con DSM-V.** En la gráfica se muestra la prevalencia anual de los trastornos de ansiedad en Estados Unidos entre la población general (Reporte de la Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). A.S. = ansiedad por separación.

**Tabla 2. Principales comorbilidades de los trastornos de ansiedad.**

Trastorno	Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos
-----------	---

<b>Ansiedad por separación</b>	Trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de la personalidad, trastornos depresivos, trastornos bipolares, trastorno de estrés postraumático.
<b>Fobia específica</b>	Trastornos depresivos, trastornos bipolares, trastornos por consumo de sustancias, trastornos de la personalidad.
<b>Ansiedad social (fobia social)</b>	Trastorno de depresión mayor, trastornos por consumo de sustancias, trastorno dismórfico corporal, trastorno bipolar, autismo de alto funcionamiento (niños).
<b>Trastorno de pánico</b>	Trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno por consumo de alcohol.
<b>Agorafobia</b>	Trastornos depresivos, trastorno de estrés postraumático, trastorno por consumo de alcohol.
<b>Ansiedad generalizada</b>	Trastornos depresivos.

## Diagnóstico y evaluación

### ***Biomarcadores***

Como ya se mencionó anteriormente la etiología de los TA son diversos e incluyen factores estresantes, sociales, psicológicos y ambientales que impactan negativamente en la neurobiología y neurofisiología del organismo. Dependiendo de su origen los TA pueden ser clasificados en diferentes tipos, como lo hace el DMS-V. Es de pensar que cada uno de los TA tiene características particulares asociadas a marcadores biológicos específicos; sin embargo, esto no ha sido hasta el momento plenamente confirmado. No obstante, se tienen biomarcadores que caracterizan en general al trastorno ansioso, los cuales por si solos no son un factor de diagnóstico o de clasificación de un trastorno específico de ansiedad; sino que, para hacer un diagnóstico y clasificación de la ansiedad se requiere a la par de signos y síntomas clínicos específicos que permiten diferenciar el tipo de TA (Cosci y Mansueto, 2020).

Como anteriormente se explicó en los TA se han involucrado cambios en el funcionamiento de diversas estructuras cerebrales, particularmente las del sistema emocional (antes denominado sistema límbico), que es el responsable de la expresión de las emociones y de las estrategias asociadas con la supervivencia (p. ej. el miedo, la agresión, la ansiedad, la angustia, la tristeza, el placer y el dolor).

Una de las principales estructuras involucradas en la ansiedad y el miedo es la amígdala (Gurok, Korucu, Kilic, Yildirim, & Atmaca, 2019). Cuando se lesiona la parte anterior y posterior de la amígdala basolateral hay reducción de los síntomas de ansiedad en animales de experimentación; de igual manera la administración de fármacos ansiolíticos (p. ej. diazepam, lormetazepam y flurazepam) directamente en esta estructura cerebral produce acciones ansiolíticas, es decir, disminuyen los signos de ansiedad. Esos efectos ansiolíticos son regulados por receptores neuronales denominados GABA<sub>A</sub>, que de manera natural reconocen al neurotransmisor GABA. Otras estructuras cerebrales involucradas en la regulación de la ansiedad son el núcleo septal lateral, el hipocampo, partes de la corteza cerebral y las estructuras que conforman el eje HHA (Sheehan, Chambers, & Russell, 2004), donde hay cambios en las concentraciones de neurotransmisores y neuroesteroides que contribuyen a la expresión de los síntomas de ansiedad. Así, la medición de las concentraciones de estas sustancias a nivel cerebral pueden ser un marcador de apoyo en el diagnóstico en los TA.

En la actualidad se sabe que el estrés es uno de los principales factores desencadenantes de los TA y de otros desórdenes psiquiátricos como la depresión (Agid, Kohn, & Lerer, 2000). El estrés crónico disminuye las concentraciones extracelulares de algunos neurotransmisores. En la amígdala, el hipocampo y en el líquido cefalorraquídeo se observa una disminución en la disponibilidad del GABA en pacientes que cursan por un TA. Adicionalmente, también hay disminución en la concentración de otros neurotransmisores como 5-HT, NE, DA y la neurohormona oxitocina; mientras que hay un incremento en las concentraciones de cortisol o glucocorticoides, los cuales son marcadores de estrés. Estos cambios bioquímicos en conjunto constituyen la base neuroquímica de los TA, por lo cual son un buen marco de referencia de ayuda para el diagnóstico de los pacientes (Cosci y Mansueto, 2020).

Particularmente en la mujer, se ha encontrado que los TA están asociados con una disminución de las concentraciones plasmáticas y cerebrales de hormonas esteroides o neuroesteroides como el estradiol, la progesterona y su metabolito

reducido alopregnanolona. Esto explica el por qué durante el periodo premenstrual, el postparto y la menopausia hay una mayor presencia de síntomas de ansiedad, irritabilidad y en algunos casos de depresión, debido a la baja concentración de esas hormonas a nivel plasmático y cerebral (Pinna, 2011).

Además, de los cambios de los biomarcadores antes mencionados, también se han identificado algunos marcadores genéticos involucrados en los TA. Generalmente, se han encontrado alteraciones en la expresión génica de proteínas que son básicas para la estructura de los receptores de neurotransmisores y también se han detectado modificaciones en la síntesis de factores neurotróficos importantes para la estructura de membranas celulares y los botones sinápticos involucrados en la comunicación neuronal (Galvez-Contreras et al., 2016). Entre estos factores neurotróficos se encuentran el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro y el Factor de Crecimiento Nervioso (BDNF y NGF respectivamente, por sus siglas en inglés), entre otros. De manera particular, hay algunos datos preliminares que intentan agrupar a los marcadores biológicos que pudieran caracterizar a cada tipo de TA, pero los resultados aún no son concluyentes.

### ***Pruebas estandarizadas***

El diagnóstico de los TA debe ser realizado por el personal especializado de la salud mental, entre los que se encuentran los psicólogos y los psiquiatras. Sin embargo, por cuestiones culturales y por desconocimiento, muchos pacientes evitan asistir a estos especialistas, por el temor a ser señalados por la sociedad, pero al igual que cualquier otro especialista de la salud, deben ser considerados para mantener el bienestar y la salud mental.

El diagnóstico de los TA está basado en una serie de signos y síntomas (Tabla 3) que el especialista de la salud mental recaba mediante diversos instrumentos estandarizados y validados para este fin. En ellos se exploran los factores de riesgo, síntomas físicos, síntomas psicológicos y cambios conductuales, así como los principales factores desencadenantes de la ansiedad; lo cual permite clasificar selectivamente el tipo de trastorno (Asociación Americana de Psiquiatría,

2013; Calleja, 2011). Todo ello con la ayuda del DSM-V, entre otros instrumentos, que permiten diferencialmente realizar el diagnóstico para desarrollar la estrategia terapéutica a seguir, sea esta psicológica, farmacológica o mixta, según sea el caso.

**Tabla 3. Signos y síntomas utilizados para el diagnóstico de los trastornos por ansiedad.**

Factores y síntomas	Variables
Factores de riesgo	Sexo, enfermedades crónicas, la vivencia de eventos estresantes, el deterioro cognitivo y un bajo soporte social, entre otros.
Síntomas físicos	Tensión muscular, taquicardia, parestesias, sudoración excesiva, mareos, visión borrosa, entre otros.
Síntomas psicológicos	Miedo, irritabilidad, cansancio, preocupación excesiva, sensación de tener un “nudo en la garganta”, entre otros.
Síntomas conductuales	Hiperactividad, hipervigilancia, habla apresurada, anticipación a los hechos, insomnio, entre otros.

En algunos TA pueden hacerse evaluaciones mediante el análisis de dominios cognitivos (atención compleja, memoria, funciones ejecutivas, funciones viso-perceptivas y cognición social) con el objetivo de hacer un diagnóstico integral (Langarita-Llorente & Gracia-Garcia, 2019), tal es el caso del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) donde ha sido implementado. Por ejemplo, el análisis de “*atención compleja*” se utiliza para identificar la presencia de déficits de atención (Langarita-Llorente & Gracia-Garcia, 2019) y a la par identificar el sesgo en la atención selectiva a estímulos emocionales (feliz, triste, amenazante o neutro); se observa que personas con TAG usualmente presentan primero los estímulos amenazantes (Cupul-García, Hinojosa-Calvo, Villa-Rodríguez, Herrera-Guzmán, & Padrós-Blázquez, 2018).

Por otro lado, el dominio de la “*memoria*” se evalúa mediante diferentes baterías y pruebas estandarizadas, donde pacientes con TAG por lo general presentan déficit de memoria a corto plazo y déficit de memoria diferida visual en comparación con sujetos sanos (Langarita-Llorente & Gracia-Garcia, 2019).

Mientras que, en las “*funciones ejecutivas*”, descritas como habilidades que permiten al sujeto conducirse de forma intencional e independiente para resolver exitosamente problemas (Lezak, Howieson & Loring, 2004), suelen evaluarse mediante baterías psicológicas diversas, como las pruebas de Fluencia Fonológica, Fluencia Semántica, Clasificación de tarjetas Wisconsin, *Trail Making* y el Cuestionario Disejecutivo (Cupul-García et al., 2018). En este sentido, se ha detectado que los pacientes con TAG evaluados con estas pruebas presentan déficits en la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo, dificultad de aprendizaje y déficit de predicción del error en la toma de decisiones (Langarita-Llorente & Gracia-Garcia, 2019).

En la “*cognición social*” se evalúan las tareas de reconocimiento de emociones, tanto positivas como negativas. Se ha observado que los pacientes con TAG son más lentos en el reconocimiento de las emociones y son más perceptivos frente a señales sociales negativas (Langarita-Llorente & Gracia-Garcia, 2019). Cabe mencionar que los dominios cognitivos antes descritos no sólo pueden ser aplicados exclusivamente al TAG, sino que también pueden realizarse en otros TA, por lo que el especialista deberá hacer un análisis adecuado apoyándose en todos los criterios con el objetivo de dar un diagnóstico adecuado.

Por otro lado, a parte del escrutinio que se hace en la entrevista clínica para identificar o descartar un potencial TA, también pueden aplicarse escalas o instrumentos psicológicos validados para poblaciones específicas que permiten identificar y clasificar síntomas de ansiedad que pudieran estar asociados a un trastorno en particular. Las escalas psicológicas sólo permiten identificar sintomatología ansiosa, pero no realizar un diagnóstico de un TA propiamente dicho; esto lo debe realizar el especialista de la salud integrando los diversos factores sociales, psicológicos, ambientales y biológicos del individuo.

Algunas escalas psicológicas que permiten identificar y categorizar la sintomatología ansiosa se pueden agrupar en dos bloques (Calleja, 2011), aquellas que son aplicadas y calificadas por el especialista de la salud mental como es la Escala de Ansiedad de Hamilton, y aquellas que pueden ser auto aplicadas y

posteriormente calificadas por el especialista, donde se encuentran la Escala de Ansiedad de Zung, la Escala Auto-administrada de Ansiedad de Hamilton, y el Inventario de Ansiedad de Beck, entre otras. Todas ellas contienen preguntas que hacen referencia de cómo se ha sentido el paciente tiempo a tras o en el momento de aplicación del instrumento (Calleja, 2011). Con todo ello, el experto en salud mental tomará las decisiones del tipo de tratamiento que recibirá el paciente.

## **Perspectivas de atención**

### ***Terapias farmacológicas***

El tratamiento de los TA depende del origen y la severidad de los síntomas. En este sentido, se tienen terapias no farmacológicas que incluyen el abordaje psicológico mediante terapias que hacen que el paciente afronte de una manera adecuada los factores desencadenantes del estado ansioso (Barkowski, Schwartz, Strauss, Burlingame, & Rosendahl, 2020). Entre las principales terapias psicológicas se tiene la terapia cognitivo-conductual para disminuir la ansiedad asociada al TAG, que tiene buenos resultados en casos particulares de ansiedad.

No obstante, en la mayoría de los casos se requiere de la terapia farmacológica para reducir los síntomas de ansiedad o en dado caso, se recomienda en combinación con la terapia psicológica para obtener mejores resultados (Tabla 4). Para ello, existen diferentes grupos de fármacos que tienen como finalidad reestablecer el funcionamiento neuronal estabilizando la síntesis, liberación y disponibilidad de algunos neurotransmisores y neurohormonas que contribuyen a un adecuado funcionamiento cerebral (Koen & Stein, 2011). Así, se tienen el grupo de los benzodiacepinas que facilitan la neurotransmisión GABAérgica, un ejemplo de éstas es el diazepam. Otro grupo, incluye fármacos conocidos como antidepresivos tricíclicos, estos incrementan la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica reduciendo los síntomas de ansiedad. Adicionalmente, se encuentran fármacos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS; p. ej. fluoxetina, faroxetina, sertralina) o de noradrenalina (ISRN; p. ej. reboxetina y atomoxetina), o de ambos

neurotransmisores, lo cual incrementa las concentraciones extracelulares de 5-HT y NE, respectivamente (IMSS, 2019).

**Tabla 4. Estudios de caso y reportes de algunos trastornos de ansiedad.**

Trastorno implicado	Paciente	Historia clínica	Tratamiento	Seguimiento del estado mental	Cita
<b>Ansiedad generalizada</b>	Tres infantes (dos niños y una niña) entre 5 y 6 años.	Rebeldía y desregulación emocional, preocupaciones incontrolables, irritabilidad y dificultad para concentrarse.	Psicoterapia	Las preocupaciones no desaparecieron en uno de los pacientes, aún después de dos años, debido a un estresor en el contexto social y ambiental.	Scheeringa & Burns, 2018
<b>Agorafobia</b>	Mujer de 91 años, físicamente sana.	Miedo intenso a caer, perder el conocimiento y ser enterrada viva. Había estado en su casa durante 17 años. Estado de ánimo ansioso, pero no deprimido.	Sertralina 25 mg diarios por vía oral y la dosis se incrementó gradualmente a 150 mg al día, en conjunto con terapia conductual y de exposición.	Su condición mejoró sin recaídas. No hubo evidencia de síntomas psicóticos. Dificultad en la atención y concentración.	Noorulain, Ammar & Hassaan, 2016
<b>Trastorno de pánico y agorafobia</b>	Hombre de 47 años.	Sudoración de manos y mareo. Preocupación por sufrir ataques de pánico que podrían provocar la pérdida del control.	Terapia cognitivo-conductual (TCC) y uso de aplicación en <i>smartphone</i> con localización para monitorear la exposición a situaciones.	Progreso positivo, informando deseos de viajar.	Miralles et al., 2020
<b>Ansiedad social (fobia social)</b>	Hombre de 33 años, con angustia y discapacidad ocupacional	Llevó durante un año terapia farmacológica, así como TCC obteniendo una pobre respuesta clínica.	Protocolo experimental de estimulación del nervio trigémino.	A los tres meses el paciente informó una mejora significativa de sus síntomas de evitación.	Trevizol et al., 2016
<b>Fobia específica (tomofobia)</b>	Hombre de 69 años caucásico.	Miedo intenso y rechazo a una intervención quirúrgica. Se realizó una exploración psiquiátrica.	Escitalopram 10 mg al día y pregabalina 150 mg dos veces al día., en conjunto con terapia conversacional intensiva basada en TCC.	Estabilización de algunos síntomas del paciente sin resultados en eliminación de la fobia.	Schmid, Wolf, Freudenmann, & Schonfeldt-Lecuona, 2009
<b>Mutismo selectivo</b>	Niña de 9 años, con hermana gemela monócigota con el mismo diagnóstico.	La sintomatología aparece particularmente en el entorno escolar. Nivel de inteligencia normal pero mal funcionamiento cognitivo.	TCC e intervención en los entornos de desarrollo; evaluación de pensamientos y emociones mediante varios procedimientos de respuesta (escritos, no verbales, dibujos).	Cambio de los pensamientos disfuncionales.	Capobianco & Cerniglia, 2018
<b>Mutismo selectivo</b>	La muestra incluyó a 36 niños entre 5 y 15 años al momento del seguimiento.	Todos los niños cumplieron con los criterios DSM-IV para mutismo selectivo.	TCC para modular trastornos de ansiedad infantil.	La tasa de recuperación fue del 84.2%.	Lang et al., 2016



<b>Ansiedad inducida por sustancias/medicamentos</b>	Hombre hispano de 35 años. Informó haber tomado una dosis de "éxtasis", 9 días previos a la consulta.	Ansiedad aguda, severa y síntomas de pánico. Sin antecedentes familiares de enfermedad mental.	TCC y dosis baja de sertralina (25 mg al día), con aumento progresivo de la dosis (37.5 y 50 mg al día).	A los 6 meses el paciente mostró mejoría, posteriormente se le dio un plan para disminuir lentamente la dosis de sertralina.	Kaplan, Kurtz, & Serafini, 2018
<b>Trastorno de ansiedad por separación</b>	Niño de 6 años.	Ataques de ansiedad por separación de la madre y evitación para situaciones que implican salir. Además, se le diagnóstico con trastorno por déficit de atención.	TCC con enfoque infantil, incluyendo a los padres durante el proceso.	Se informó mejoría cuatro meses después de terminado el tratamiento.	Dia, 2001

Para el tratamiento farmacológico de la ansiedad, no hay un esquema terapéutico estandarizado, sino que depende de las características del paciente y del origen de los síntomas de ansiedad. De forma general, los fármacos de primera línea recomendados para el tratamiento de la ansiedad generalizada son los ISRS o los ISRN, puesto que son bien tolerados por el paciente. Pero debe advertirse al paciente que el efecto terapéutico se presentará de 2 a 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento y que durante las 2 primeras semanas se pueden presentar efectos colaterales notorios. El tratamiento con estos fármacos puede durar al menos 6 meses, por lo que se recomienda el uso de benzodiacepinas para controlar los síntomas de ansiedad como complemento a la terapia con ISRS y ISRN, sobre todo al inicio del tratamiento (IMSS, 2019).

En un momento, se consideró el uso de benzodiacepinas como los fármacos de primera elección para el tratamiento de la ansiedad. Sin embargo, por los efectos indeseables asociados a su consumo, así como al desarrollo de dependencia farmacológica y psicológica, en la actualidad no se recomienda su uso como monoterapia para el tratamiento de la ansiedad (Fluyau, Revadigar, & Manobianco, 2018). De manera complementaria, particularmente en la mujer, se han utilizado terapias a base de hormonas esteroides como estradiol y progesterona, las cuales reducen los síntomas de ansiedad que están asociados a una baja concentración de hormonas esteroides durante el periodo premenstrual, el postparto y el climaterio (Pinna, 2011).

Finalmente, en la investigación preclínica se ha identificado el potencial efecto ansiolítico de sustancias naturales derivadas de plantas, entre ellos algunos principios activos como son algunos flavonoides, alcaloides y fitoestrógenos que activan receptores a neurotransmisores y comparten mecanismos de acción con los fármacos anteriormente mencionados como los benzodiacepinas, los ISRS y los ISRN (Cueto-Escobedo et al., 2020; Rodríguez-Landa et al., 2017; Rodríguez-Landa et al., 2019). Así, estas moléculas en un futuro podrían ser parte de la terapéutica farmacológica de la ansiedad, pero los estudios aún continúan.

### ***Programas de intervención***

El tratamiento de los TA se puede abordar desde diferentes puntos, existen tratamientos farmacológicos que han demostrado ser eficientes, sin embargo, el uso de la psicoterapia aún sigue utilizándose, puesto que antes de dar un tratamiento farmacológico es necesaria una valoración psicológica. La psicoterapia individual o en grupo abarca la terapia de conducta y la terapia cognitivo-conductual.

***Aproximaciones psicológicas.*** La terapia de conducta se centra en enseñar habilidades específicas para controlar directamente las preocupaciones y ayudar a retomar gradualmente las actividades que se han evitado debido a la ansiedad ocasionada por algún trastorno en particular, a través de este proceso, los síntomas disminuyen a medida que transcurre la terapia. Por ejemplo, técnicas de relajación y respiración profunda pueden contrarrestar la agitación y la hiperventilación que se acompañan en determinados TA. Otra forma de canalizar los síntomas de ansiedad es mediante la realización de actividad física, como la práctica de algún deporte. En este sentido, se ha demostrado que la actividad física se asocia a una reducción de los síntomas de ansiedad y a un mejoramiento de la función cognitiva y bienestar psicológico (Carek, Laibstain, & Carek, 2011).

***Intervención neuropsicológica.*** La neuropsicología estudia las funciones mentales superiores como la memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje e inteligencia; donde la terapia cognitiva ha tomado un papel importante. En esta

terapia los pacientes entienden cómo sus pensamientos contribuyen y la forma en que pueden modificar esos patrones para reducir la ocurrencia y la intensidad de los síntomas de ansiedad en ciertos TA (Gómez-Gastiasoro et al., 2019). Los avances de la neuropsicología han llevado a nuevos enfoques y programas de rehabilitación. Diferentes trastornos han sido ampliamente descritos bajo la modalidad del método de muestreo de experiencia (Vachon, Rintala, Viechtbauer, & Myin-Germeys, 2018), referido como un interrogatorio clínico (Cupul-García et al., 2018), tal es el caso de la esquizofrenia (Seidman & Mirsky, 2017), la depresión (Ahern & Semkovska, 2017; Bosaipo, Foss, Young, & Juruena, 2017), el trastorno bipolar (Lima, Peckham, & Johnson, 2018; Strejilevich, Samame, & Martino, 2015), así como el TAG.

Por ejemplo, sujetos diagnosticados con TAG son evaluados en diferentes dominios cognitivos para hacer un enfoque integral, involucrando no sólo el dominio cognitivo afectado sino también áreas sociales, funcionales y familiares de los pacientes (Gómez-Gastiasoro et al., 2019), resaltando el análisis de la atención compleja, funciones ejecutivas, memoria, funciones viso-perceptivas y cognición social (Langarita-Llorente & Gracia-García, 2019). Estos dominios en conjunto son llamados Evaluación Neuropsicológica Básica (Cupul-García et al., 2018) y forman parte de la terapia cognitivo-conductual. Por lo tanto, las terapias psicológicas y neuropsicológicas pueden ayudar en el tratamiento de los TA; sin embargo, en algunos casos se recomienda en conjunto con la terapia farmacológica para obtener mejores resultados.

## **Conclusiones**

Los TA constituyen un grupo de trastornos psiquiátricos de etiología multifactorial, donde la interacción de diversos factores puede ser determinantes. Se ha descrito que aspectos psicosociales, eventos estresantes en la vida y la vulnerabilidad genética son importantes en su desarrollo, sin descartar los nuevos enfoques. Por otro lado, gracias a los avances tecnológicos aplicados en la investigación se han podido identificar diversos mecanismos neurobiológicos subyacentes a la fisiopatología de los TA, lo cual ha brindado herramientas importantes para conocer

los mecanismos fisiológicos y moleculares implicados. Todo ello apoyado en el diagnóstico psicológico y neuropsicológico, para que de esta forma se puedan diseñar tratamientos eficaces que ayuden a reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con algún TA. Es importante señalar que no todos los pacientes con TA responden favorablemente a los tratamientos actuales, por lo cual aún se siguen investigando estos trastornos a nivel preclínico y clínico con el objetivo de diseñar alternativas terapéuticas más eficaces desde enfoques psicológicos o farmacológicos; todo ello con la finalidad de mantener una adecuada salud mental del ser humano.

## Referencias

- Agid, O., Kohn, Y., & Lerer, B. (2000). Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother*, 54(3), 135-141. doi:10.1016/S0753-3322(00)89046-0
- Ahern, E., & Semkovska, M. (2017). Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 31(1), 52-72. doi:10.1037/neu0000319
- Angst, J., Paksarian, D., Cui, L., Merikangas, K. R., Hengartner, M. P., Ajdacic-Gross, V., & Rossler, W. (2016). The epidemiology of common mental disorders from age 20 to 50: results from the prospective Zurich cohort Study. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 25(1), 24-32. doi:10.1017/S204579601500027X
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5)*. Arlington VA, Estados Unidos de América: American Psychiatric Publishing.
- Barkowski, S., Schwartze, D., Strauss, B., Burlingame, G. M., & Rosendahl, J. (2020). Efficacy of group psychotherapy for anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychother Res*, 1-18. doi:10.1080/10503307.2020.1729440
- Bartlett, A. A., Singh, R., & Hunter, R. G. (2017). Anxiety and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol*, 978, 145-166. doi:10.1007/978-3-319-53889-1\_8
- Bosaipo, N. B., Foss, M. P., Young, A. H., & Juruena, M. F. (2017). Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 73, 309-325. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.014

- Calleja, N. (2011). *Inventario de escalas psicosociales en México 1984-2005*. Ciudad de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Capobianco, M., & Cerniglia, L. (2018). Case Report: Evaluation strategies and cognitive intervention: the case of a monovular twin child affected by selective mutism. *F1000Res*, 7, 221. doi:10.12688/f1000research.14014.1
- Carek, P. J., Laibstain, S. E., & Carek, S. M. (2011). Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med*, 41(1), 15-28. doi:10.2190/PM.41.1.c
- Cortese, B. M., & Phan, K. L. (2005). The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectr*, 10(10), 820-830. doi:10.1017/s1092852900010427
- Cosci, F., & Mansueto, G. (2020). Biological and Clinical Markers to Differentiate the Type of Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*, 1191, 197–218. doi:10.1007/978-981-32-9705-0\_13
- Cueto-Escobedo, J., Andrade-Soto, J., Lima-Maximino, M., Maximino, C., Hernández-López, F., & Rodríguez-Landa, J. F. (2020). Involvement of GABAergic system in the antidepressant-like effects of chrysin (5,7-dihydroxyflavone) in ovariectomized rats in the forced swim test: comparison with neurosteroids. *Behav Brain Res*, 386, 112590. doi:10.1016/j.bbr.2020.112590
- Cupul-García, J. C., Hinojosa-Calvo, E., Villa-Rodríguez, M. Á., Herrera-Guzmán, I., & Padrós-Blázquez, F. (2018). Evaluación neuropsicológica básica para adultos en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 56, 151-160.
- de Kloet, E. R., Meijer, O. C., de Nicola, A. F., de Rijk, R. H., & Joels, M. (2018). Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Front Neuroendocrinol*, 49, 124-145. doi:10.1016/j.yfrne.2018.02.003
- Dia, D. A. (2001). Cognitive-behavioral therapy with a six-year-old boy with separation anxiety disorder: a case study. *Health Soc Work*, 26(2), 125-128. doi:10.1093/hsw/26.2.125
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 240-249. doi:10.1016/s0959-4388(00)00203-8
- Elliott, E., Ezra-Nevo, G., Regev, L., Neufeld-Cohen, A., & Chen, A. (2010). Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. *Nat Neurosci*, 13(11), 1351-1353. doi:10.1038/nn.2642

- Ferrari, F., & Villa, R. F. (2017). The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol*, 54(7), 4847-4865. doi:10.1007/s12035-016-0032-y
- Fluyau, D., Revadigar, N., & Manobianco, B. E. (2018). Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Ther Adv Psychopharmacol*, 8(5), 147-168. doi:10.1177/2045125317753340
- Galvez-Contreras, A. Y., Campos-Ordoñez, T., López-Virgen, V., Gómez-Plascencia, J., Ramos-Zuñiga, R., & González-Pérez, O. (2016). Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*, 32, 85-96. doi:10.1016/j.cytogfr.2016.08.004
- Gómez-Gastiasoro, A., Pena, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Lucas-Jimenez, O., Diez-Cirarda, M., Rilo, O., . . . Ojeda, N. (2019). A Neuropsychological Rehabilitation Program for Cognitive Impairment in Psychiatric and Neurological Conditions: A Review That Supports Its Efficacy. *Behav Neurol*, 2019, 4647134. doi:10.1155/2019/4647134
- Gurok, M. G., Korucu, T., Kilic, M. C., Yildirim, H., & Atmaca, M. (2019). Hippocampus and amygdalar volumes in patients with obsessive-compulsive personality disorder. *J Clin Neurosci*, 64, 259-263. doi:10.1016/j.jocn.2019.03.060
- Hunter, R. G., & McEwen, B. S. (2013). Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation. *Epigenomics*, 5(2), 177-194. doi:10.2217/epi.13.8
- IMSS. (2019). *Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en la Persona Mayor. Guía de Práctica Clínica: Guía de Referencia Rápida*. Recuperado de <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- Kalueff, A. V., & Nutt, D. J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*, 24(7), 495-517. doi:10.1002/da.20262
- Kaplan, K., Kurtz, F., & Serafini, K. (2018). Substance-induced anxiety disorder after one dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine: a case report. *J Med Case Rep*, 12(1), 142. doi:10.1186/s13256-018-1670-7
- Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 58(11), 843-853. doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.019
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Lichtenstein, P. (2008). A developmental twin study of symptoms of anxiety and depression: evidence for genetic innovation and

- attenuation. *Psychol Med*, 38(11), 1567-1575. doi:10.1017/S003329170800384X
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
- Koen, N., & Stein, D. J. (2011). Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. *Dialogues Clin Neurosci*, 13(4), 423-437.
- Lang, C., Nir, Z., Gothelf, A., Domachevsky, S., Ginton, L., Kushnir, J., & Gothelf, D. (2016). The outcome of children with selective mutism following cognitive behavioral intervention: a follow-up study. *Eur J Pediatr*, 175(4), 481-487. doi:10.1007/s00431-015-2651-0
- Langarita-Llorente, R., & Gracia-García, P. (2019). [Neuropsychology of generalized anxiety disorders: a systematic review]. *Rev Neurol*, 69(2), 59-67. doi:10.33588/rn.6902.2018371
- Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate, C. A., Jr. (2017). Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*, 81(10), 886-897. doi:10.1016/j.biopsych.2016.05.005
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2004). *Neuropsychological assessment (4th ed)*. New York, United States of America: Oxford.
- Lima, I. M. M., Peckham, A. D., & Johnson, S. L. (2018). Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev*, 59, 126-136. doi:10.1016/j.cpr.2017.11.006
- Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2009). The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*, 32(3), 549-575. doi:10.1016/j.psc.2009.05.004
- Miralles, I., Granell, C., García-Palacios, A., Castilla, D., González-Pérez, A., Casteleyn, S., & Bretón-López, J. (2020). Enhancing In Vivo Exposure in the Treatment of Panic Disorder and Agoraphobia Using Location-Based Technologies: A Case Study. *Clinical Case Studies*, 19(2), 145-159. doi:10.1177/1534650119892900
- Morgan, B. E., Horn, A. R., & Bergman, N. J. (2011). Should neonates sleep alone? *Biol Psychiatry*, 70(9), 817-825. doi:10.1016/j.biopsych.2011.06.018

- Murrough, J. W., Abdallah, C. G., & Mathew, S. J. (2017). Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov*, 16(7), 472-486. doi:10.1038/nrd.2017.16
- Noorulain, A., Ammar, A., & Hassaan, T. (2016). A strange case of Agoraphobia: A case Study. *Quality in primary care*, 24(5), 227-230.
- Pan-Vázquez, A., Rye, N., Ameri, M., McSparron, B., Smallwood, G., Bickerdyke, J., . . . Toledo-Rodriguez, M. (2015). Impact of voluntary exercise and housing conditions on hippocampal glucocorticoid receptor, miR-124 and anxiety. *Mol Brain*, 8, 40. doi:10.1186/s13041-015-0128-8
- Patriquin, M. A., & Mathew, S. J. (2017). The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 1. doi:10.1177/2470547017703993
- Pinna, G. (2011). Neurosteroid biosynthesis upregulation: A novel promising therapy for anxiety disorders and PTSD. En: V. Kalinin. (Ed.), *Anxiety Disorders* (pp. 307-324). Rijeka, Croacia: IntechOpen.
- Remes, O., Brayne, C., van der Linde, R., & Lafortune, L. (2016). A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain Behav*, 6(7), e00497. doi:10.1002/brb3.497
- Rodríguez-Landa, J. F., Cueto-Escobedo, J., Puga-Olguín, A., Rivadeneyra-Domínguez, E., Bernal-Morales, B., Herrera-Huerta, E. V., & Santos-Torres, A. (2017). The Phytoestrogen Genistein Produces Similar Effects as 17beta-Estradiol on Anxiety-Like Behavior in Rats at 12 Weeks after Ovariectomy. *Biomed Res Int*, 2017, 9073816. doi:10.1155/2017/9073816
- Rodríguez-Landa, J. F., Hernández-López, F., Cueto-Escobedo, J., Herrera-Huerta, E. V., Rivadeneyra-Domínguez, E., Bernal-Morales, B., & Romero-Avenidaño, E. (2019). Chrysin (5,7-dihydroxyflavone) exerts anxiolytic-like effects through GABAA receptors in a surgical menopause model in rats. *Biomed Pharmacother*, 109, 2387-2395. doi:10.1016/j.biopha.2018.11.111
- Sajdyk, T. J., & Shekhar, A. (1997). Excitatory amino acid receptors in the basolateral amygdala regulate anxiety responses in the social interaction test. *Brain Res*, 764(1-2), 262-264. doi:10.1016/s0006-8993(97)00594-5
- Scheeringa, M. S., & Burns, L. C. (2018). Generalized Anxiety Disorder in Very Young Children: First Case Reports on Stability and Developmental Considerations. *Case Rep Psychiatry*, 2018, 7093178. doi:10.1155/2018/7093178
- Schmid, M., Wolf, R. C., Freudenmann, R. W., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2009). Tomophobia, the phobic fear caused by an invasive medical procedure - an



- emerging anxiety disorder: a case report. *J Med Case Rep*, 3, 131. doi:10.1186/1752-1947-3-131
- Seidman, L. J., & Mirsky, A. F. (2017). Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 23(9-10), 881-892. doi:10.1017/S1355617717001114
- Sheehan, T. P., Chambers, R. A., & Russell, D. S. (2004). Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Res Brain Res Rev*, 46(1), 71-117. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.04.009
- Shepard, R., & Coutellier, L. (2018). Changes in the Prefrontal Glutamatergic and Parvalbumin Systems of Mice Exposed to Unpredictable Chronic Stress. *Mol Neurobiol*, 55(3), 2591-2602. doi:10.1007/s12035-017-0528-0
- Strejilevich, S. A., Samame, C., & Martino, D. J. (2015). The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: a critical examination of a hypothesis. *J Affect Disord*, 175, 396-402. doi:10.1016/j.jad.2015.01.018
- Thibaut, F. (2017). Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*, 19(2), 87-88.
- Tovote, P., Fadok, J. P., & Luthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci*, 16(6), 317-331. doi:10.1038/nrn3945
- Trevizol, A. P., Taiar, I., Malta, R. C., Sato, I. A., Bonadia, B., Cordeiro, Q., & Shiozawa, P. (2016). Trigeminal nerve stimulation (TNS) for social anxiety disorder: A case study. *Epilepsy Behav*, 56, 170-171. doi:10.1016/j.yebeh.2015.12.049
- Vachon, H., Rintala, A., Viechtbauer, W., & Myin-Germeys, I. (2018). Data quality and feasibility of the Experience Sampling Method across the spectrum of severe psychiatric disorders: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 7(1), 7. doi:10.1186/s13643-018-0673-1
- Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, 2(6), 435-443. doi:10.1093/cercor/2.6.435-a
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., . . . Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7(8), 847-854. doi:10.1038/nn1276
- Weaver, I. C., Meaney, M. J., & Szyf, M. (2006). Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(9), 3480-3485. doi:10.1073/pnas.0507526103

- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(9), 655-679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
- Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, 41(1), 88-123. doi:10.1016/s0165-0173(02)00248-5