



Capítulo 32/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Trabajamos para su tranquilidad...

Trastornos de ansiedad

Amanda W. Calkins, PhD

Eric Bui, MD, PhD

Charles T. Taylor, PhD

Mark H. Pollack, MD

Richard T. LeBeau, PhD

Naomi M. Simon, MD, MSc

Puntos clave

Incidencia

- Los trastornos de ansiedad son el problema de salud mental más prevalente en EE. UU., y se asocian con malestar importante y deterioro funcional en múltiples áreas.

Epidemiología/fisiopatología

- La patogenia de los trastornos de ansiedad probablemente se encuentre en la interacción de vulnerabilidades biológicas innatas con acontecimientos o factores estresantes ambientales específicos.

Hallazgos clínicos/diagnóstico diferencial

- Es esencial un cribado universal en los centros médicos; las personas con trastornos de ansiedad a menudo acuden a consultas de atención primaria y salud mental, y los síntomas de ansiedad imitan con frecuencia otros trastornos médicos habituales.

Opciones terapéuticas

- Los avances en nuestro conocimiento de los procesos neurobiológicos y psicológicos implicados en la etiología y el mantenimiento de los trastornos de ansiedad han contribuido al desarrollo de intervenciones farmacológicas y psicológicas eficaces para muchos trastornos de ansiedad.

Complicaciones

- Los trastornos de ansiedad suelen coexistir con otros trastornos psiquiátricos y médicos, hecho que a menudo comporta peor evolución y pronóstico del trastorno.

Pronóstico

- A pesar de las eficaces intervenciones actuales, muchas personas con trastornos de ansiedad no responden a los tratamientos de primera línea o no logran un buen funcionamiento final,

lo que subraya la necesidad de trabajos continuados dirigidos a dilucidar qué procesos fisiopatológicos son relevantes para la ansiedad.

Perspectiva general

Los trastornos de ansiedad son el problema de salud mental más frecuente en EE. UU.: afectan al 18,1% de los adultos de la población general en un año determinado,¹ y al 28,8% de los adultos en algún momento de sus vidas.² Las estimaciones indican que los trastornos de ansiedad cuestan a EE. UU. más de 42.000 millones de dólares anualmente, lo que supone casi un tercio de la «factura» total, directa e indirecta, de salud mental.³ La ansiedad en sí misma es una experiencia humana universal; más aún, suele ser una reacción normal y beneficiosa ante situaciones estresantes. Determinar cuándo la ansiedad pasa a ser patológica, es decir, cuándo se desvía de una respuesta emocional normal o esperada a un acontecimiento ambiental, puede ilustrarse considerando los siguientes criterios: 1) excesivo o no (es decir, «¿se consideraría que el grado de ansiedad experimentado es desproporcionado respecto a las circunstancias vitales actuales de la persona o estímulos ambientales identificables?»); 2) intensidad («¿cuál es la cuantía del malestar experimentado por la persona?»); 3) duración o cronicidad («¿persiste la respuesta de ansiedad más de lo que cabría esperar en esas circunstancias?»), y 4) deterioro («¿en qué medida hay señales de deterioro significativo en el funcionamiento social, laboral, educativo, de salud y/o cotidiano?»). Para establecer el diagnóstico de un trastorno de ansiedad, es necesaria la presencia de un perfil de síntomas específico junto con un grado de malestar o deterioro significativos.

La ansiedad se manifiesta en el dominio físico, afectivo, cognitivo y conductual. Las expresiones físicas de ansiedad reflejan típicamente activación autónoma y consisten en síntomas característicos (como palpitaciones, falta de aire, tensión muscular, mareo, estómago revuelto, opresión torácica, sudoración y temblores). Las manifestaciones emocionales de la ansiedad abarcan desde sensaciones de incomodidad y nerviosismo hasta terror y angustia. Las manifestaciones cognitivas de la ansiedad incluyen preocupación, aprensión y pensamientos referentes a amenazas emocionales, corporales o sociales. En lo que respecta a la conducta, la ansiedad activa múltiples respuestas dedicadas a reducir o prevenir la amenaza percibida y el malestar asociado; estas son conductas de evitación, huida y búsqueda de seguridad. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5.ª Ed., de la American Psychiatric Association (APA) divide los trastornos de ansiedad en distintas categorías según sus presuntas similitudes en la fenomenología, etiología y fisiopatología. En este capítulo revisaremos cuatro trastornos de ansiedad frecuentes, en concreto: 1) trastorno de angustia (TA), y la agorafobia a menudo concomitante que se ha clasificado recientemente como trastorno independiente; 2) trastorno de ansiedad social (TAS; o fobia social), y 3) trastorno de ansiedad generalizada (TAG). En el DSM-5, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC; v. [capítulo 33](#)) y el trastorno de estrés postraumático (TEPT; v. [capítulo 34](#)) ya no están recogidos como trastornos de ansiedad. En el [capítulo 41](#) se revisan los tratamientos farmacológicos y psicológicos habituales para los trastornos relacionados con la ansiedad.

Trastorno de angustia y agorafobia

Introducción

Aunque fueron introducidos oficialmente en la nomenclatura diagnóstica en 1980 con la publicación del DSM-III, la investigación sobre la fenomenología y el tratamiento de los síntomas similares a la angustia apareció décadas antes. Las descripciones del TA han permanecido relativamente estables en las distintas versiones del DSM, y la característica nuclear de este trastorno es la presencia de crisis de angustia recurrentes e inesperadas acompañadas de secuelas cognitivas (p. ej., aprensión ansiosa) y conductuales (p. ej., evitación interoceptiva y situacional) relacionadas con las consecuencias percibidas de la angustia. El TA se considera un trastorno psiquiátrico frecuente y a menudo crónico asociado con resultados negativos en la salud emocional y física, así como con alteraciones importantes en varias áreas de la vida de una persona. De todos los trastornos relacionados con la ansiedad, el TA ha sido el más estudiado en las últimas décadas, y se han hecho avances considerables en el conocimiento de la psicopatología, la neurobiología y el tratamiento de este trastorno. La agorafobia, una entidad a menudo concomitante con el TA, fue introducida como trastorno aparte en el DSM-III, y posteriormente ligada al diagnóstico de TA en el DSM-IV. En el DSM-5 la agorafobia es de nuevo un diagnóstico distinto. Debido a la elevada comorbilidad entre TA y agorafobia, y por la ausencia de investigaciones dirigidas específicamente a ella, la agorafobia se revisa en este capítulo junto con el TA.

Características clínicas y diagnóstico

Trastorno de angustia

La característica distintiva del TA es la presencia de crisis de angustia repetidas o paroxismos de ansiedad extrema –que consisten en explosiones súbitas e intensas de ansiedad o miedo acompañadas de un conjunto de síntomas físicos (p. ej., frecuencia cardíaca rápida, mareo, falta de aire, sudoración, náuseas; en el [cuadro 32-1](#) encontrará una lista completa de los síntomas asociados)–. Las crisis de angustia por sí mismas son relativamente frecuentes en la población general, con tasas descritas de prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente el 28% en una muestra comunitaria a gran escala.⁴

Cuadro 32-1 Criterios diagnósticos del DSM-5: trastorno de pánico (300.01 [F41.0])

A. Ataques de pánico imprevistos recurrentes. Un ataque de pánico es la aparición súbita de miedo intenso o de malestar intenso que alcanza su máxima expresión en minutos y durante este tiempo se producen cuatro (o más) de los síntomas siguientes:

Nota: La aparición súbita se puede producir desde un estado de calma o desde un estado de ansiedad.

1. Palpitaciones, golpeteo del corazón o aceleración de la frecuencia cardíaca.
2. Sudoración.
3. Temblor o sacudidas.
4. Sensación de dificultad para respirar o de asfixia.
5. Sensación de ahogo.
6. Dolor o molestias en el tórax.
7. Náuseas o malestar abdominal.

8. Sensación de mareo, inestabilidad, aturdimiento o desmayo.
9. Escalofríos o sensación de calor.
10. Parestesias (sensación de entumecimiento o de hormigueo).
11. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (separarse de uno mismo).
12. Miedo a perder el control o de “volverse loco.”
13. Miedo a morir.

Nota: Se pueden observar síntomas específicos de la cultura (p. ej., acúfenos, dolor de cuello, dolor de cabeza, gritos o llanto incontrolable). Estos síntomas no cuentan como uno de los cuatro síntomas requeridos.

B. Al menos a uno de los ataques le ha seguido un mes (o más) de uno o los dos hechos siguientes:

1. Inquietud o preocupación continua acerca de otros ataques de pánico o de sus consecuencias (p. ej., pérdida de control, tener un ataque de corazón, “volverse loco”).
2. Un cambio significativo de mala adaptación en el comportamiento relacionado con los ataques (p. ej., comportamientos destinados a evitar los ataques de pánico, como evitación del ejercicio o de las situaciones no familiares).

C. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo, trastornos cardiopulmonares).

D. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., los ataques de pánico no se producen únicamente en respuesta a situaciones sociales temidas, como en el trastorno de ansiedad social; en respuesta a objetos o situaciones fóbicas concretos, como en la fobia específica; en respuesta a obsesiones, como en el trastorno obsesivo-compulsivo; en respuesta a recuerdos de sucesos traumáticos, como en el trastorno de estrés postraumático; o en respuesta a la separación de figuras de apego, como en el trastorno de ansiedad por separación).

Reproducido con autorización a partir de Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5, (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

El diagnóstico de TA requiere la presencia de crisis de angustia inesperadas recurrentes, junto con al menos 1 mes de preocupación persistente sobre la posibilidad de crisis futuras, preocupación por las implicaciones o consecuencias de las crisis de angustia y/o el desarrollo de cambios conductuales desadaptativos relacionados con las crisis (p. ej., visitas repetidas al servicio de urgencias [SU] o consultas médicas debido al temor a padecer una enfermedad médica no diagnosticada, o intentos de evitar las crisis de angustia, como evitar hacer ejercicio o las situaciones no familiares) (v. criterios diagnósticos del DSM-5 del TA en el [cuadro 32-1](#) y los de agorafobia en el 32-2). Además, la persona debe experimentar un grado marcado de malestar y/o deterioro funcional resultante de sus síntomas de angustia. La diferencia entre los individuos que sufren episodios de angustia transitorios y aquellos que pasan a desarrollar el trastorno florido podría explicarse por diferencias en vulnerabilidades preexistentes biológicas, psicológicas o ambientales (v. apartado «Fisiopatología» más adelante).

Agorafobia

Para el diagnóstico de agorafobia, el DSM-5 no requiere crisis de angustia, pero sí la presencia de miedo o ansiedad acerca de al menos dos de cinco tipos específicos de situaciones (p. ej., transporte público, estar en lugares cerrados o fuera de casa sin compañía) con miedo asociado y/o evitación debido a la aprensión por tener síntomas similares a la angustia u otros síntomas bruscamente invalidantes o vergonzantes (v. criterios diagnósticos del DSM-5 en el [cuadro 32-2](#)).

Cuadro 32-2 Criterios diagnósticos del DSM-5: agorafobia (300.22 [F40.00])

- A. Miedo o ansiedad intensa acerca de dos (o más) de las cinco situaciones siguientes:
1. Uso del transporte público (p. ej., automóviles, autobuses, trenes, barcos, aviones).
 2. Estar en espacios abiertos (p. ej., zonas de estacionamiento, mercados, puentes).
 3. Estar en sitios cerrados (p. ej., tiendas, teatros, cines).
 4. Hacer cola o estar en medio de una multitud.
 5. Estar fuera de casa solo.
- B. El individuo teme o evita estas situaciones debido a la idea de que escapar podría ser difícil o podría no disponer de ayuda si aparecen síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes o embarazosos (p. ej., miedo a caerse en las personas de edad avanzada; miedo a la incontinencia).
- C. Las situaciones agorafóbicas casi siempre provocan miedo o ansiedad.
- D. Las situaciones agorafóbicas se evitan activamente, requieren la presencia de un acompañante o se resisten con miedo o ansiedad intensa.
- E. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantean las situaciones agorafóbicas y al contexto sociocultural.
- F. El miedo, la ansiedad o la evitación es continuo, y dura típicamente seis o más meses.
- G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- H. Si existe otra afección médica (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Parkinson), el miedo, la ansiedad o la evitación es claramente excesiva.
- I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental—por ejemplo, los síntomas no se limitan a la fobia específica, a la situación; no implican únicamente situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social); y no están exclusivamente relacionados con las obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), defectos o imperfecciones percibidos en el aspecto físico (como en el trastorno dismórfico corporal), recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático) o miedo a la separación (como en el trastorno de ansiedad por separación).
- Nota: Se diagnostica agorafobia independientemente de la presencia de trastorno de pánico. Si la presentación en un individuo cumple los criterios para el trastorno de pánico y agorafobia, se asignarán ambos diagnósticos.

Reproducido con autorización a partir de Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5, (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

Así pues, puede haber agorafobia sola o con TA. Las situaciones evitadas habitualmente son espacios públicos concurridos (p. ej., centros comerciales, supermercados o cines), espacios cerrados (p. ej., ascensores o túneles), conducir, viajar lejos de casa y guardar colas. La presencia de evitación agorafóbica en el TA se asocia con una variedad de resultados peores

en lo que respecta a la gravedad de los síntomas, a la presencia de enfermedades concomitantes y al deterioro funcional.⁴ Por tanto, la mayoría de las personas que consultan por TA tienen cierto grado de agorafobia.

Crisis de angustia como especificador

Clínicamente, es importante diferenciar los episodios de angustia que se producen en el TA de aquellos que tienen lugar exclusivamente en el contexto de otro trastorno del eje I. Las crisis de angustia son frecuentes en otros trastornos relacionados con la ansiedad, y a menudo se caracterizan por el mismo conjunto de síntomas físicos y cognitivos que se observan en el TA (es decir, son fenomenológicamente similares). En estos últimos, sin embargo, el origen de las sensaciones de miedo es claramente identificable; es decir, las crisis de angustia son inducidas o desencadenadas. Por ejemplo, las crisis de angustia pueden provocarse cuando una persona con ansiedad social se expone a situaciones que implican una posible observación o evaluación por los demás, cuando una persona con una fobia específica se expone al estímulo concreto temido (p. ej., alturas o arañas) o si una persona con TEPT se enfrenta a recordatorios de un acontecimiento traumático. Y, a la inversa, en personas con TA, estos mismos tipos de episodios se experimentan, al menos inicialmente, como inesperados o surgidos «de la nada». Aunque muchos pacientes que acuden a tratamiento describen su angustia como desencadenada por una situación particular (p. ej., estar en lugares públicos concurridos o espacios cerrados, o en el transporte público) o actividad (p. ej., hacer ejercicio), una anamnesis exhaustiva revela típicamente que el comienzo de la angustia se produjo inesperadamente, sin desencadenantes claramente identificables. En esos casos la presencia de agorafobia concomitante es probable. También es posible cumplir los criterios de TA y otro trastorno de ansiedad (con crisis de angustia inducidas), siempre que estén presentes algunas crisis de angustia inesperadas y preocupación y/o conductas desadaptativas acerca de esos ataques.

Se ha encontrado que las crisis de angustia se asocian con peores resultados en distintos trastornos psiquiátricos, como trastornos afectivos, alcoholismo, trastornos psicóticos, somatomorfos y de la conducta alimentaria.⁵ Debido a esto, en el DSM-5, las crisis de angustia son ahora un especificador que puede codificarse en todos los diagnósticos del DSM.

Epidemiología

Los resultados de un reciente estudio epidemiológico en EE. UU. señalaron tasas de prevalencia a lo largo de la vida y en 12 meses para el trastorno de angustia del 4,7 y el 2,4%, respectivamente.^{2,6} Hay que destacar que esas tasas son ligeramente mayores que las encontradas en la National Comorbidity Survey (NCS) original⁷ y el estudio Epidemiological Catchment Area (ECA).⁸ No está claro si estas discordancias representan una prevalencia creciente en las últimas décadas o si se deben a diferencias en los métodos y criterios diagnósticos. Debido a los síntomas físicos, tan prominentes y molestos, que sufren las personas con TA, no es sorprendente que las tasas de prevalencia de este trastorno sean incluso mayores en atención primaria, con cifras descritas del 3 al 8%.^{9,10}

A pesar de las diferencias en la prevalencia de TA reseñada a lo largo del tiempo, la asociación entre TA y varias características demográficas se ha mantenido relativamente

estable. Por ejemplo, el TA se diagnostica constantemente en cerca del doble de mujeres que hombres. Su edad de inicio tiende a ser el final de la adolescencia o comienzo de la etapa adulta, aunque muchas personas pueden mostrar antecedentes de síntomas relacionados con la ansiedad en la infancia.¹¹ Algunas investigaciones señalan una reducción de la prevalencia y gravedad en ancianos.¹² En muchos pacientes la evolución del trastorno es crónica sin remisiones, aunque los síntomas pueden ceder y reaparecer en el tiempo; las tasas de recidiva de un diagnóstico de TA en remisión se estiman en más del 58% a lo largo de 12 años.¹³⁻¹⁵

Deterioro y calidad de vida

El TA se asocia con un deterioro significativo en las distintas áreas de funcionamiento. Las personas con TA refieren alteraciones del funcionamiento laboral, social y familiar, así como más acontecimientos vitales negativos y una calidad de vida globalmente reducida.¹⁶ En lo que respecta a los resultados académicos y laborales, el TA se asocia con menores logros educativos, mayor probabilidad de desempleo y menor productividad en el trabajo. Socialmente, los pacientes con TA muestran alteraciones del funcionamiento interpersonal y conyugal, y mayor dependencia económica. Además, las personas con TA refieren más problemas de salud (física y emocional),¹⁷ y el TA se asocia a menudo con un uso excesivo de la asistencia sanitaria, con frecuencia por motivos de consulta no psiquiátricos.^{18,19} Es remarcable que el grado de deterioro y calidad de vida reducida puede ser similar, si no mayor, que el de los pacientes con otros problemas graves, psiquiátricos (p. ej., depresión) y médicos.^{16,20,21}

Enfermedades concomitantes

La bibliografía empírica vigente indica que las enfermedades concomitantes son frecuentes en el TA, y casi nunca aparecen casos de TA «puro» en los entornos clínicos. La National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R) reveló que el 83% del grupo solo con TA y el 100% del grupo de TA con agorafobia cumplían los criterios de uno o más trastornos concomitantes a lo largo de la vida.⁴ Los trastornos de ansiedad concomitantes eran los más frecuentes (66% para solo TA, 94% en TA más agorafobia), con tasas de comorbilidad específicas como sigue: fobias específicas (34 y 75%, respectivamente), TAS (31 y 67%, respectivamente), TEPT (22 y 40%, respectivamente) y TAG (21 y 15%, respectivamente). El TA también se asociaba a menudo con trastornos afectivos, como trastorno de depresión mayor (TDM) (35 y 39%, respectivamente), trastorno bipolar (14 y 33%, respectivamente) y distimia (10 y 15%, respectivamente). Los trastornos por consumo de sustancias también resultaron frecuentes, con abuso o dependencia del alcohol en el primer lugar (25 y 37%, respectivamente). Curiosamente, también los trastornos de control de los impulsos aparecían a menudo junto con el TA, con tasas de comorbilidad a lo largo de la vida del 47 y el 60%, respectivamente.

La presencia de enfermedades concomitantes en el TA predice un peor pronóstico para distintos resultados psicológicos, funcionales y de tratamiento. Por ejemplo, con el TA se han asociado mayores tasas de suicidio y de intentos de suicidio,¹⁷ y algunas investigaciones indican que las elevadas tasas de intentos de suicidio a lo largo de la vida son el resultado de los trastornos psiquiátricos concomitantes (como depresión o abuso de alcohol), aunque los datos científicos apuntan a que la presencia de TA se asocia con tasas más altas de intentos

de suicidio, incluso una vez descontados la morbilidad y los antecedentes de malos tratos en la infancia.¹⁷ Del mismo modo, el riesgo a lo largo de la vida de intentos de suicidio en pacientes con TA y TDM es más del doble del correspondiente al de los dos trastornos por sí solos.^{22,23} En el caso del trastorno bipolar concomitante, los trastornos de ansiedad (incluida la angustia) se han asociado con una edad de inicio del trastorno bipolar más joven, peor evolución del trastorno bipolar, menos calidad de vida y funcionamiento, y niveles elevados de ideas de suicidio y suicidios consumados.²⁴ Además, en una muestra de pacientes con trastorno bipolar tipo I, la presencia de síntomas de angustia a lo largo de la vida, en pacientes con TA subsindrómico o pleno, se asociaba con un respuesta escasa o retrasada al tratamiento del trastorno bipolar.²⁵ Por último, como era de esperar, los trastornos médicos y psiquiátricos concomitantes afectan a la calidad de vida en personas con TA.²¹

Como los síntomas característicos del TA imitan distintas enfermedades médicas, no es de extrañar que los pacientes se presenten con frecuencia en los SU o centros de atención primaria; esto queda reflejado en el alto grado de uso de la asistencia sanitaria asociado con este trastorno.^{19,26} La mayor utilización de servicios médicos es incluso más alta en pacientes con trastorno de angustia que se presentan con un trastorno psiquiátrico concomitante.²⁶ Además, las consultas médicas frecuentes se asocian en mayor grado con pacientes con trastorno de angustia que con aquellos que sufren otros trastornos psiquiátricos invalidantes, incluidos depresión y trastornos por consumo de sustancias.²⁷ También es llamativo que puedan producirse crisis de angustia como síntoma de numerosos trastornos médicos (p. ej., hipertiroidismo y consumo de cafeína o estimulantes [p. ej., cocaína]). Además, distintas enfermedades físicas (trastornos cardiovasculares y respiratorios [p. ej., prolapso de la válvula mitral y asma]) a menudo aparecen junto con el TA, pero casi nunca son su causa directa.²⁸

La detección y el diagnóstico correctos del TA en entornos médicos pueden resultar complicados por la notable variabilidad inherente a nuestra capacidad de describir con precisión la experiencia de ansiedad. Por ejemplo, los pacientes con trastornos de ansiedad refieren una sensación indefinida de desasosiego, sentir que su organismo «no va bien», y es posible que generen interpretaciones en el sentido de que tienen algo físico (no psicológico). Un factor de confusión adicional es que muchos síntomas de las crisis de angustia (p. ej., falta de aire, dolor torácico, mareo) son motivos de consulta muy frecuentes en las personas que acuden a consultas médicas, y la investigación indica que pocos pacientes, relativamente, reciben un diagnóstico específico de esos problemas. Por este motivo, los profesionales que trabajan en distintos entornos sanitarios deben estar especialmente alerta ante una posible base psiquiátrica de los síntomas somáticos referidos por muchos pacientes.

Fisiopatología

Concordantemente con los modelos etiológicos de otros trastornos relacionados con la ansiedad, la patogenia y el mantenimiento del TA probablemente sean el resultado de complejas interacciones entre factores biológicos, psicológicos y ambientales. A favor de la transmisión genética del TA, los estudios con gemelos han puesto de manifiesto que los gemelos monocigóticos tienen una tasa de concordancia significativamente mayor para el TA que los dicigóticos. Además, el riesgo de TA es ocho veces mayor en familiares de primer grado de pacientes con el trastorno. Una revisión de estudios de gemelos y familias indica que el TA tiene una heredabilidad del 40% aproximadamente, con contribuciones adicionales

significativas de efectos ambientales individuales (superiores al 50%) y solo una contribución relativamente pequeña (inferior al 10%) de factores ambientales comunes (familiares).²⁹ Se ha detectado que la heterogeneidad genética o herencia completa, con interacciones con factores ambientales y múltiples genes individuales, contribuye a la etiología del TA.³⁰ Los estudios de ligamiento han implicado a varias regiones cromosómicas; sin embargo, estudios recientes de asociación en todo el genoma no lograron mostrar asociaciones constantes entre loci específicos y TA.^{31,32} Hay cada vez más indicios a favor de la idea de que los genes subyacentes al TA se solapan significativamente y atraviesan fronteras diagnósticas (trastornos afectivos y de ansiedad). Además, los fenotipos intermedios, como temperamentos relacionados con la ansiedad, podrían predisponer a las personas a sufrir TA, y la genética de esos fenotipos es objeto de investigaciones actuales.³⁰ Los acontecimientos vitales estresantes también parecen ser importantes en la etiología del TA. Investigaciones previas encontraron que cerca del 80% de los pacientes con TA refieren estresantes vitales importantes en los 12 meses anteriores al inicio del trastorno,³³ lo que indica que los acontecimientos vitales estresantes podrían contribuir a la presentación temporal del inicio del trastorno.³⁴ Los malos tratos físicos y sexuales en la infancia también parecen aumentar el riesgo de desarrollo posterior de TA.³⁵ Además, la gravedad de los síntomas ha sido correlacionada con acontecimientos vitales negativos (incluidos conflictos interpersonales, problemas físicos o de salud y dificultades laborales),^{36,37} mientras que se ha demostrado que la presencia de factores estresantes vitales crónicos empeora la evolución del TA.³⁸ Por último, algún trabajo ha planteado que los adolescentes fumadores tienen más riesgo de desarrollar TA, aunque la naturaleza causal de esta asociación sigue siendo incierta.³⁹ Globalmente, la bibliografía vigente respalda un modelo de diátesis-estrés del TA, que propone que la exposición a factores estresantes vitales podría activar una vulnerabilidad preexistente hacia la angustia. De acuerdo con esto, las investigaciones recientes se han centrado especialmente en la interacción entre genes y ambiente.⁴⁰

Neurobiología

Las alteraciones en el sistema serotoninérgico también se han visto implicadas en la fisiopatología del TA. Un estudio encontró que, comparadas con los controles, las personas con TA mostraban una unión reducida del transportador de serotonina en el mesencéfalo, el lóbulo temporal y el tálamo.⁴¹ Además, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los antidepresivos tricíclicos (ATC), que ejercen efectos sobre la neurotransmisión serotoninérgica, han demostrado su eficacia para mejorar los síntomas de angustia.⁴²

El uso generalizado de benzodiazepinas en el tratamiento del TA ha llevado a muchos a plantear que el ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, es relevante en la fisiopatología subyacente de este trastorno. Las benzodiazepinas aumentan la transmisión gabaérgica, y han demostrado su eficacia en el TA. De acuerdo con estos hallazgos, las personas con TA muestran una menor sensibilidad de los receptores de benzodiazepinas.⁴³ Se han encontrado densidades elevadas de receptores de benzodiazepinas-GABA en regiones encefálicas (especialmente el hipocampo y la amígdala) implicadas en las respuestas de ansiedad y miedo.⁴⁴ Los indicios convergentes provienen de un estudio de neuroimagen que describió concentraciones reducidas de GABA en la corteza occipital de personas con TA;⁴⁵ curiosamente, el citalopram, un ISRS eficaz en varios

trastornos depresivos y de ansiedad (incluido el TA), se asocia con un aumento de las concentraciones de GABA en la corteza occipital de controles sanos.⁴⁶

Los avances en las técnicas de neuroimagen de los últimos 20 años han llevado a un estudio creciente sobre la neurobiología de los trastornos de ansiedad. La investigación ha implicado al sistema límbico, especialmente la amígdala, así como al hipocampo, áreas corticales (corteza cingulada anterior [CCA] dorsal [CCAd] y corteza prefrontal (CPF) ventromedial [CPFvm]), núcleos basales y el tronco del encéfalo en la neurobiología del TA (para una revisión, v. Dresler et al.⁴⁷). Una función crítica del sistema límbico es observar el entorno en busca de claves relevantes respecto a amenazas, además de vigilar las sensaciones interoceptivas (corporales) e integrar esas fuentes de información diversas para valorar la magnitud de la amenaza y la necesidad de acción destinada a ponernos a salvo. Los hallazgos neurobiológicos han demostrado que los pacientes con TA tienen un menor volumen de la amígdala,⁴⁸⁻⁵⁰ así como un metabolismo de la glucosa cerebral reducido en la amígdala y el hipocampo, junto con el tálamo y áreas del tronco del encéfalo.⁵¹ La hiperactivación de la amígdala y la consiguiente regulación deficiente del sistema límbico por las regiones corticales reciben el respaldo de los modelos dominantes de los circuitos neurales del trastorno de angustia. Estos hallazgos se reafirman con los paradigmas de afecto facial enmascarado así como por los modelos de condicionamiento y extinción del miedo que se han usado para estudiar la neurobiología subyacente al miedo y la ansiedad en animales y, más recientemente, también en humanos.⁵²

La adquisición y la extinción del miedo condicionado también están bien caracterizadas en modelos animales y humanos de trastornos basados en este síntoma, como angustia y agorafobia, además del TEPT. Brevemente, una respuesta condicionada (RC) de miedo se adquiere cuando un estímulo neutro (estímulo condicionado [EC], como un tren, un ascensor u otra situación de la que puede ser difícil salir) se empareja repetidamente con un estímulo incondicionado (EIC) intrínsecamente aversivo, como las sensaciones físicas de la angustia. Con la presentación repetida de este par, las personas aprenden que el EC predice el EIC, haciendo que el EC por sí mismo cause una respuesta de miedo, como aumento de la conductancia cutánea. La RC se extingue presentando repetidamente el EC sin ningún EIC, lo que conduce a un declive de la respuesta de miedo. Los paradigmas del condicionamiento resultan especialmente útiles en los estudios de ansiedad, ya que estos trastornos se caracterizan por alteraciones de la extinción (o un aprendizaje de la extinción que no se recupera incluso cuando las claves específicas ya no predicen amenazas). Este proceso puede medirse en el encéfalo usando técnicas de imagen como valoraciones válidas y sensibles de los circuitos nerviosos asociados.⁵³ Numerosos estudios con animales y personas muestran que este proceso supone interacciones entre la CPF, la amígdala basolateral y el hipocampo (para una revisión, v. Quirk et al.⁵⁴). La CPFvm resulta crucial: hay estudios que indican que la consolidación del aprendizaje de la extinción conduce a la potenciación de la CPFvm, lo que inhibe la respuesta de miedo.⁵⁵ El hipocampo codifica el contexto en la adquisición y la extinción del miedo, y es esencial para consolidar la extinción.⁵⁶

Se han observado alteraciones en la red de extinción del miedo en pacientes con TA usando el paradigma de las caras.⁵² En el condicionamiento del miedo, un estudio reciente mostró respuestas anómalas en la CPFvm, el estriado ventral y la amígdala durante la fase de adquisición del miedo en pacientes con TA.⁵⁷ Además, en este trastorno se ha descrito un menor volumen cortical en la CCAd, así como en la CCA rostral (CCAr), lo que apunta a diferencias estructurales además de las diferencias en la activación.⁵⁸ En condiciones de provocación de la angustia, los pacientes muestran diferencias funcionales en áreas insulares,

cinguladas, frontales y del tronco del encéfalo.⁴⁷ Se ha propuesto que los pacientes con TA también muestran deficiencias en áreas prefrontales asociadas con la regulación de las emociones. Ball et al.⁵⁹ describieron una reducción de la CPF dorsomedial (CPFdm) y dorsolateral (CPFdl) en pacientes con TA y TAG en una tarea de regulación emocional. Un reciente metaanálisis de seis estudios encontró deficiencias de la sustancia gris en la cabeza del caudado derecho y la circunvolución parahipocámpica derecha.⁶⁰ Además, también se ha descrito de forma constante un volumen reducido en los lóbulos temporales, occipitales y frontales.^{50,61,62} Hay que mencionar que varios estudios recientes encontraron que el tratamiento eficaz con un antidepresivo se asociaba con un aumento del volumen encefálico en parte de esas áreas.⁶³⁻⁶⁶ Del mismo modo, algunos datos de neuroimagen funcional indican que la terapia cognitivo-conductual (TCC) podría tener el potencial de modificar la actividad encefálica.^{67,68} Globalmente, la investigación neurobiológica resulta alentadora hasta la fecha, pero queda trabajo por hacer para conocer en profundidad estos trastornos y su tratamiento óptimo en pacientes con angustia y agorafobia.

Procesos psicopatológicos

El constructo psicológico que ha recibido la máxima atención en la investigación sobre el TA es la sensibilidad a la ansiedad (SA), la creencia de que la ansiedad y sus síntomas relacionados pueden llevar a consecuencias físicas, sociales y psicológicas funestas (p. ej., desmayos, situaciones vergonzantes, pérdida de control, volverse loco o morir).⁶⁹ Los indicios empíricos muestran que la SA predice el inicio de crisis de angustia en distintas muestras (incluidos adolescentes, universitarios y población general).⁷⁰ Los orígenes de la SA no se conocen del todo, y es incierta la participación de la genética y la biología en su desarrollo y la especificidad para el TA. Aunque la solidez de la asociación podría ser máxima en el TA, la SA también ha sido relacionada con otros trastornos de ansiedad y problemas relacionados con la salud.⁷¹ Hasta ahora, no hay estudios multivariantes en gemelos que investiguen las relaciones genéticas y ambientales de la SA en los adultos; sin embargo, en adolescentes se encontró que la SA y la ansiedad tenían correlaciones genéticas importantes.⁷² La SA también ha sido estudiada en una muestra infantil de gemelos como factor predictivo general de síntomas de ansiedad.⁷³

Algunas contribuciones vivenciales al desarrollo de SA son probablemente una exposición repetida a experiencias aversivas (p. ej., antecedentes personales de enfermedades o lesiones), observaciones vicarias (p. ej., enfermedad significativa o muerte en familiares), el aprendizaje informativo (p. ej., mensajes de alarma repetidos por parte de los progenitores), el refuerzo parental de la atención a los síntomas somáticos, modelos parentales de malestar en respuesta a sensaciones corporales y la presencia de crisis de angustia por sí mismas.⁷⁴

Se ha propuesto que la SA mantiene la angustia a través de dos mecanismos. En primer lugar, se ha argumentado que las crisis de angustia podrían condicionarse a sí mismas, como un miedo condicionado de claves internas (condicionamiento interoceptivo). Según esta hipótesis, las primeras sensaciones físicas de la respuesta de ansiedad generan explosiones intensas posteriores de ansiedad o angustia debido a emparejamientos previos con la experiencia de la angustia.⁷⁵ Estos modelos ofrecen una explicación psicológica de la naturaleza inesperada de la angustia. Las formulaciones cognitivo-conductuales, por otra parte, indican que la interpretación errónea y catastrófica de las sensaciones corporales es el factor nuclear responsable del mantenimiento del TA.⁷⁶ Algunas valoraciones erróneas frecuentes son miedo a que las sensaciones corporales sean un signo de muerte inminente

(p. ej., ataque al corazón o asfixia), pérdida de control (p. ej., volverse loco o desmayarse) o desastre social (p. ej., ridículo o humillación). A su vez, estas interpretaciones incorrectas aumentan la ansiedad (y las sensaciones físicas asociadas), lo que motiva nuevos errores. Aunque muchos pacientes son capaces de identificar consecuencias temidas concretas asociadas con su angustia, es posible que no sean conscientes de las valoraciones incorrectas y catastróficas específicas en el momento exacto de un episodio de angustia, lo que apunta a que las propias valoraciones incorrectas podrían convertirse también en estímulos condicionados que desencadenan la angustia fuera del conocimiento consciente de la persona. Según ambas explicaciones, tras una exposición inicial a la angustia se desarrolla un «miedo al miedo» (es decir, miedo de las sensaciones físicas asociadas con una respuesta de miedo normal), mientras que la exposición a las claves físicas o cognitivas asociadas con una angustia previa provocará un estado de angustia. Aunque la SA se consideró inicialmente un rasgo, ha quedado claro que la propia SA puede reducirse mediante intervenciones cognitivo-conductuales y farmacológicas.⁷⁷ Los estudios psicométricos respaldan en su mayor parte el uso del índice de sensibilidad a la ansiedad (ASI, Anxiety Sensitivity Index)⁷⁸ para medir la SA. El ASI se compone de tres factores de orden inferior: aspectos físicos, cognitivos y sociales. La subescala de aspectos físicos mide la ansiedad acerca de las consecuencias de salud física de las sensaciones de activación (p. ej., nudo en la garganta que lleva al ahogo). La subescala de aspectos cognitivos mide la preocupación de que los síntomas psicológicos, como problemas de concentración, provocarán una incapacidad mental. Por último, la subescala de aspectos sociales valora el grado en que los síntomas de ansiedad públicamente observables podrían causar vergüenza o rechazo. En un estudio reciente, la subescala de aspectos físicos del ASI fue la única en predecir la varianza en el TA tras controlar otros síntomas de ansiedad y depresión.⁷⁹ Este hallazgo concuerda con el modelo cognitivo-conductual de la SA en el TA: la valoración incorrecta de los síntomas físicos perpetúa los síntomas de la angustia.

Trastorno de ansiedad social

Aunque las descripciones clínicas de la fobia social aparecieron hace unos 40 años o más,⁸⁰ la fobia social no surgió como entidad diagnóstica independiente hasta la publicación del DSM-III en 1980. Conceptualizada inicialmente como «trastorno fóbico», las definiciones de fobia social se restringían a situaciones específicas relacionadas con actuaciones (p. ej., hablar en público), mientras que el miedo a las situaciones de interacción social estaba ausente de esta nomenclatura diagnóstica inicial. La definición de fobia social creció con la revisión del DSM-III en 1987, e incluía situaciones de actuaciones y de interacción social. Actualmente, el TAS se reconoce como trastorno de ansiedad prevalente y a menudo invalidante caracterizado por un miedo notable y persistente a una o más situaciones sociales o actuaciones en las cuales la persona se expone a desconocidos o al posible escrutinio de los demás.⁸¹ Aunque antaño recibía el adjetivo de «trastorno de ansiedad descuidado»,⁸² las últimas dos décadas han sido testigo de un gran número de investigaciones empíricas dedicadas a conocer mejor la psicología y neurobiología de los miedos y la ansiedad social.

Características clínicas y diagnóstico

La característica fundamental del TAS es un miedo notable y persistente a situaciones que implican actuación, evaluación o posible escrutinio de otros.⁸¹ Las personas con TAS temen que actuarán de tal manera o mostrarán síntomas de ansiedad que serán vergonzantes o humillantes, o que podrían resultar en una evaluación negativa por parte de los demás. En consecuencia, la interacción social temida o las situaciones de actuación se evitan o, de no ser así, se soportan con malestar intenso y ansiedad (v. criterios diagnósticos del DSM-5 en el [cuadro 32-3](#)). Las situaciones temidas y/o evitadas con frecuencia son asistir a fiestas o reuniones sociales, conocer gente, iniciar o mantener conversaciones, participar en reuniones de grupos, ser el centro de atención, interactuar con figuras de autoridad, ser asertivo, hablar en público, y comer o beber en público. Los pacientes refieren a menudo ansiedad importante al anticipar los acontecimientos sociales temidos, e incluso llegan a describir crisis de angustia en la exposición a esas situaciones.

Cuadro 32-3 Criterios diagnósticos del DSM-5: trastorno de ansiedad social (fobia social) (300.23 [F40.10])

A. Miedo o ansiedad intensa en una o más situaciones sociales en las que el individuo está expuesto al posible examen por parte de otras personas. Algunos ejemplos son las interacciones sociales (p. ej., mantener una conversación, reunirse con personas extrañas), ser observado (p. ej., comiendo o bebiendo) y actuar delante de otras personas (p. ej., dar una charla).

Nota: En los niños, la ansiedad se puede producir en las reuniones con individuos de su misma edad y no solamente en la interacción con los adultos.

B. El individuo tiene miedo de actuar de cierta manera o de mostrar síntomas de ansiedad que se valoren negativamente (es decir, que lo humillen o avergüencen; que se traduzca en rechazo o que ofenda a otras personas).

C. Las situaciones sociales casi siempre provocan miedo o ansiedad.

Nota: En los niños, el miedo o la ansiedad se puede expresar con llanto, rabieta, quedarse paralizados, aferrarse, encogerse o el fracaso de hablar en situaciones sociales.

D. Las situaciones sociales se evitan o resisten con miedo o ansiedad intensa.

E. El miedo o la ansiedad son desproporcionados a la amenaza real planteada por la situación social y al contexto sociocultural.

F. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis o más meses.

G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

H. El miedo, la ansiedad o la evitación no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica.

I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el trastorno de pánico, el trastorno dismórfico corporal o un trastorno del espectro del autismo.

J. Si existe otra afección médica (p. ej., enfermedad de Parkinson, obesidad, desfiguración debida a quemaduras o lesiones) el miedo, la ansiedad o la evitación está claramente no relacionada o es excesiva.

Especificar si:

Sólo actuación: Si el miedo se limita a hablar o actuar en público.

Reproducido con autorización a partir de Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5, (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

El DSM-5 reconoce un especificador del TAS, exclusivo de actuaciones (similar al subtipo no generalizado del DSM-IV). El especificador de actuaciones se limita por lo general a hablar en público o a otras actuaciones y, en consecuencia, suele ser menos invalidante, aunque puede resultar en deterioro en el trabajo o el entorno educativo, que a veces obligan a presentaciones públicas regulares.⁸³ Por el contrario, el TAS con un conjunto más amplio de temores o ansiedad (previamente llamado «generalizado») se asocia con mayor deterioro porque la ansiedad es ubicua y aparece en muchas situaciones sociales y actuaciones. Las personas que no cumplen criterios para el especificador de actuaciones a menudo temen y evitan situaciones de interacción social (p. ej., reuniones sociales y conocer gente) además de las actuaciones (p. ej., hablar en público).

Epidemiología

El TAS es un trastorno psiquiátrico frecuente, con tasas de prevalencia a lo largo de la vida en los países occidentales que oscilan entre el 7 y el 13%.⁸⁴ Las variaciones en las tasas de prevalencia dependen de los criterios diagnósticos (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV o DSM-5), el umbral diagnóstico (p. ej., grado de malestar o deterioro requerido para cumplir los criterios diagnósticos) y el método de evaluación (p. ej., encuestas con autoinforme o entrevistas). Los resultados de la reciente NCS-R indican que el TAS tiene una tasa de prevalencia en 12 meses del 7,4%, a lo largo de la vida de aproximadamente el 10,7% en la población general, lo que lo convierte en el cuarto trastorno psiquiátrico más prevalente, por detrás del TDM, el alcoholismo y fobias específicas.^{7,85} Los primeros trabajos basados en estimaciones de población comparables encontraron que el subtipo generalizado se da en cerca de dos terceras partes de las personas diagnosticadas de TAS, y el subtipo no generalizado, en el tercio restante.⁸⁶

El TAS es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción en torno a 3:2. Sin embargo, en los individuos que acuden a tratamiento, los hombres y las mujeres están representados por igual. Algunos han propuesto que esta disparidad es el resultado de distintas expectativas sociales, roles de sexo o un grado de malestar diferente, de modo que los síntomas causarían más deterioro en los hombres que en las mujeres.⁸⁷ El sexo, sin embargo, no parece influir en la edad de inicio, en la duración del trastorno ni en la presencia de enfermedades concomitantes.^{88,89} Las investigaciones realizadas en EE. UU. sobre el TAS no han encontrado diferencias significativas respecto a la raza o el grupo étnico en la población general.⁹⁰ En algunos casos, sin embargo, se ha demostrado que las tasas de prevalencia varían notablemente según el país. Por ejemplo, las comunidades asiáticas describen las prevalencias a lo largo de la vida más bajas (< 1%) de TAS.⁸⁴

El TAS tiene típicamente una edad de inicio precoz: aparece en la infancia o adolescencia, y a menudo se mantiene bien entrada la edad adulta con una evolución crónica y persistente que interfiere significativamente en la vida de la persona afectada.⁹¹ No obstante, los indicios de la NCS más reciente respaldaron una evolución menos crónica: solo un 20% de los casos de TAS de niños y adolescentes (edades de 14 a 17 años) a lo largo de la vida cumplían criterios del trastorno en los 12 meses previos a la participación en el estudio.⁸⁵ Esta tasa de recidiva era inferior a la de cualquier otro trastorno afectivo o de ansiedad estudiado y resulta

menor que las tasas previamente descritas del 38-65%.^{15,92} Aunque la edad media de inicio del TAS parece estar en torno a los 10-16 años (con una edad media menor para el TAS no relacionado con actuaciones),^{90,93} muchos pacientes refieren ser tímidos o ansiosos socialmente desde la primera infancia. Los indicios empíricos indican que las personas con TAS se presentan con una duración media del trastorno de unos 25 años, y las tasas de recuperación espontánea son bajas.⁹⁴ Estos datos tan llamativos ilustran que, para muchos, el TAS es un trastorno de toda la vida, y subrayan la gran infratilización de servicios de tratamiento en este trastorno tan frecuente e invalidante. Estas alteraciones podrían ser menos onerosas para aquellos con el especificador de actuaciones del TAS. Las revisiones previas han revelado que las personas con el especificador de actuaciones exclusivamente tienen un inicio más tardío, menos inhibición conductual/timidez, presentan un componente físico más fuerte de ansiedad y mejor respuesta al tratamiento con β -bloqueantes.⁹³

Deterioro y calidad de vida

El deterioro funcional es frecuente en personas con TAS. Este trastorno se asocia con logros menores de los esperados, alteración de las relaciones sociales, aislamiento social y reducción global de la calidad de vida.⁹⁵ Las personas afectadas suelen tener un menor nivel educativo y estatus socioeconómico más bajo que la población general. El deterioro laboral también es frecuente: los estudios muestran que las personas con TAS tienen el doble de probabilidades de referir al menos 1 día de baja en un período de 2 semanas dado, en comparación con aquellas sin TAS. Los datos científicos muestran asimismo que las personas con TAS refieren más problemas de salud física y deterioro físico. Los individuos con el especificador de actuaciones tienden a presentar el mayor deterioro en sus obligaciones profesionales (escolares o laborales), a diferencia de las personas sin este especificador, que pueden sufrir interferencias en muchos dominios del rol.⁹³ La presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes aumenta enormemente el deterioro y la discapacidad asociados al TAS. En lo que respecta a la función social, se ha encontrado que las personas con ansiedad social tienen menos amigos y menos probabilidades de tener parejas o casarse que la población general, así como respecto a los pacientes con otros trastornos de ansiedad.^{95,96} Curiosamente, cuando las personas con ansiedad social llegan a crear amistades y relaciones íntimas, a menudo contemplan esas relaciones como menos funcionales y satisfactorias que los individuos sin ansiedad social.^{97,98} Además, de acuerdo con los datos de la encuesta epidemiológica nacional de EE. UU., la calidad de vida mejora en paralelo a los síntomas de ansiedad; sin embargo, las personas con TAS referían menos calidad de vida, incluso después de la reducción de los síntomas, que aquellos que nunca habían sido diagnosticados de trastorno de ansiedad.⁹⁹

Enfermedades concomitantes

El TAS tiene una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, los resultados de la NCS inicial encontraron que el 81% de las personas con TAS cumplían criterios de al menos otro diagnóstico psiquiátrico del DSM-III-R a lo largo de la vida; el 19% referían otro trastorno; el 14%, dos más, y el 48% describían otros tres trastornos.⁹⁰ No es sorprendente que los individuos con TAS tengan más probabilidad de sufrir trastornos afectivos y de ansiedad concomitantes que aquellos con el subtipo de actuaciones.¹⁰⁰ Resulta

especialmente notable que el inicio del TAS a menudo parece preceder al debut de otros trastornos concomitantes, lo que indica que el TAS podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de otra psicopatología.^{89,90}

Los trastornos de ansiedad son el problema concomitante más descrito: el 57% de las personas con TAS cumplen criterios de al menos otro trastorno relacionado con la ansiedad. Los datos de la NCS revelaron la presencia de TEPT en el 16% de las personas con TAS, en el 11% de aquellos con TA y en el 13% de los que sufrían TAG.⁹⁰ En las poblaciones que buscan tratamiento, las tasas de trastornos de ansiedad concomitantes son con frecuencia más altas, y se han descrito tasas de TAS concomitante próximas al 45% en muestras de TA primario.¹⁰¹ En la fobia social primaria se ha descrito TAG concomitante en el 24%.¹⁰² Ciertos indicios apuntan a que en algunos casos el TAS podría ser secundario a acontecimientos traumáticos o a TEPT.¹⁰³

También se ha demostrado que el TAS tiene una comorbilidad alta con el conjunto de los trastornos afectivos. En la NCS, estaba presente un TDM secundario en el 37% de las personas con TAS.¹⁰⁴ Las tasas a lo largo de la vida de TDM concomitante en muestras clínicas se han descrito próximas al 60%.¹⁰⁵ Las personas con TAS parecen tener un riesgo significativo de desarrollar posteriormente depresión, a la luz de los datos científicos que revelan que el inicio del TAS típicamente se produce muchos años antes de la aparición de depresión.¹⁰⁶ En un estudio longitudinal, los participantes con TAS y depresión en la adolescencia o inicio de la etapa adulta tenían un riesgo mayor de depresión posterior y mostraban una susceptibilidad más alta de evolución de la enfermedad más difícil.¹⁰⁷ La investigación también pone de manifiesto que las personas con TAS tienen un riesgo mayor de ideas de suicidio⁸⁹ y una tasa más alta de intentos de suicidio,¹⁰⁸ comparadas con la población general. Los datos científicos también indican que las tasas de trastorno bipolar podrían estar asimismo elevadas en las personas con TAS. En un estudio multicéntrico de pacientes con trastorno bipolar tipo I o II, la tasa de TAS a lo largo de la vida fue del 22%, cifra mayor que la de la prevalencia descrita en muestras comunitarias generales.¹⁰⁹

Las personas con TAS también tienen un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar trastornos por consumo de sustancias. En la NCS, el 40% de estos individuos tenían un trastorno por consumo de sustancias concomitante.⁹⁰ Se ha argumentado que el alcohol en concreto sirve para automedicarse la ansiedad anticipatoria y reducir la evitación de situaciones sociales temidas.¹¹⁰ Los datos de la NCS revelaron una tasa de prevalencia a lo largo de la vida del 24% para la dependencia del alcohol asociada con la ansiedad social, lo que se traduce en un riesgo del doble o el triple de que una persona con TAS desarrolle abuso o dependencia del alcohol, en comparación con la población general.⁹⁰ Las tasas de dependencia del alcohol concomitante han llegado al 40% entre las poblaciones que reciben tratamiento.

Aunque no está claro si la intervención precoz en el TAS puede prevenir los trastornos afectivos, de ansiedad y consumo de sustancias concomitantes, con todo, la presencia de enfermedades concomitantes psiquiátricas en el TAS es signo de mal pronóstico para las personas afectadas. La investigación indica que las personas con TAS y trastornos psiquiátricos concurrentes tienen más probabilidades de estar más gravemente afectadas, y entre las consecuencias de que existan enfermedades concomitantes están un mayor deterioro en el funcionamiento social y laboral,⁹⁰ un aumento de las tasas de ideas de suicidio⁸⁹ y de intentos de suicidio, y un peor pronóstico.¹⁰⁸ Además, algunos trastornos concomitantes, especialmente el TDM, también parecen afectar negativamente a la respuesta al tratamiento del TAS. Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar un cribado minucioso en busca

de trastornos psiquiátricos concomitantes, especialmente abuso/dependencia del alcohol y trastornos depresivos, en la presentación inicial o detección del TAS.

Fisiopatología

Se ha propuesto que la patogenia del TAS está en la interacción entre una disposición innatamente ansiosa o inhibida y ambientes sociales negativos precoces.¹¹¹ Para comprender plenamente el origen de la disfunción asociada al TAS, hay que considerar las interacciones dinámicas entre los aspectos biológicos, cognitivos, conductuales e interpersonales de este trastorno.

La bibliografía contiene indicios convincentes de que los procesos biológicos heredables confieren un riesgo mayor para el desarrollo posterior de TAS. Los datos científicos provenientes de estudios con familias, gemelos y niños de alto riesgo indican una transmisión genética compleja de este trastorno. Numerosos estudios aportan indicios de una mayor prevalencia de TAS en familiares de primer grado de probandos con el trastorno, así como en la descendencia de personas diagnosticadas de TAS.^{112,113} Curiosamente, los indicios de estudios con familias plantean una agregación familiar mayor para el subtipo generalizado de TAS que el circunscrito.¹¹³ Los estudios de gemelos a gran escala revelan tasas de concordancia más altas en los gemelos monocigóticos (44,4%) que en los dicigóticos (15,3%), lo que confirma asimismo que el TAS se transmite genéticamente al menos en parte.¹¹⁴ La heredabilidad estimada del TAS se encuentra en torno al 51%, compatible con un efecto genético moderado.¹¹⁵ Por último, los estudios de niños con alto riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad, TAS incluido, han mostrado que esas personas presentan una mayor respuesta fisiológica, lo que concuerda con la presencia de una predisposición temperamental para el desarrollo de ansiedad patológica.¹¹⁶ El componente genético o familiar del TAS podría ser menos prevalente en personas con el especificador de exclusivo en actuaciones del TAS.⁹³

Una segunda línea de investigación que respalda la existencia de una vulnerabilidad innata al TAS proviene de los influyentes estudios de Kagan sobre niños con inhibición conductual. Por ejemplo, algunos niños, incluso en el primer año de vida, muestran hipersensibilidad autónoma ante cambios del ambiente social y no social que opera inhibiendo la conducta. La presencia de inhibición conductual al principio de la vida ha predicho constantemente timidez social en la infancia y adolescencia, y se cree que es la precursora en el desarrollo del TAS adulto.^{117,118} Hay que destacar, no obstante, que no todos los niños identificados como con inhibición conductual al inicio de la vida la mantienen cuando crecen. Por ejemplo, cerca del 25% de los niños que se mostraban extremadamente tímidos a los 21 meses de edad ya no lo eran a los 6 años, mientras que aproximadamente la misma proporción de niños que no presentaban inhibición a los 21 meses sí lo hacían a los 6 años de edad.¹¹⁷ Esto indica que el ambiente social resulta crítico para conformar la expresión de las disposiciones innatas en el TAS (excluyendo el ambiente exclusivo de actuaciones).⁹³ La investigación actual, no obstante, ha empezado a identificar marcadores genéticos de esos temperamentos asociados a ansiedad, como la inhibición conductual, incluidas las variaciones en el gen que regula la señalización de proteínas G 2 (RGS2).¹¹⁹

La bibliografía subraya tres dimensiones que caracterizan las primeras experiencias sociales de los individuos con TAS, en concreto, sobreprotección parental, hostilidad y malos tratos de los progenitores, y ausencia de socialización familiar.^{111,120} Los estudios del desarrollo

han revelado que en las interacciones de laboratorio, las madres de niños retraídos-muy ansiosos respondían a la reticencia social de sus hijos intentando dirigir y controlar la conducta del niño,¹²¹ y se encontró que presentaban el mayor grado de control aversivo, en comparación con madres de niños no ansiosos y agresivos.¹²² Algunos pacientes con TAS también refieren antecedentes de malos tratos físicos y sexuales,¹²³ y la presencia de malos tratos sexuales antes de los 18 años de edad multiplicaba por dos a cuatro el riesgo de desarrollar TAS.¹²⁴ Las personas con TAS también señalan significativamente más malos tratos emocionales y descuido en la infancia, describen a sus padres como menos cariñosos y solícitos, con más tendencia al rechazo, y más probabilidades de usar la vergüenza como forma de castigo, comparado con controles sin fobia.^{125,126} Por último, algunos pacientes refieren que tuvieron una exposición limitada a las interacciones sociales durante su desarrollo,¹²⁵ y en algunos casos se ha observado que los padres animan a la evitación social a sus hijos con trastornos de ansiedad.^{127,128} En conjunto, estos hallazgos indican que probablemente existan múltiples trayectorias en el desarrollo que contribuyen al TAS.^{111,129} Los modelos del desarrollo proponen una relación bidireccional entre la conducta de los padres y la de los hijos, apuntando a la interacción entre factores biológicos innatos y factores del desarrollo sociales. Por ejemplo, algunas investigaciones han demostrado que un temperamento inhibido suscita estilos de crianza parental menos efectivos.^{130,131} En un estudio longitudinal¹³⁰ se encontró que las percepciones de los padres de la reticencia social de su hijo predecían su preferencia por estrategias de socialización que limitaban las oportunidades del niño de desarrollar independencia, lo que a su vez predecía aumentos futuros de la reticencia social. Otras investigaciones encontraron que los índices fisiológicos de inhibición conductual resultaban moderados por la seguridad del nexo de apego entre madre e hijo.¹³² En concreto, los niños clasificados como con inhibición conductual que también tenían un apego inseguro mostraban más activación autónoma ante los extraños que aquellos con una inhibición similar que tenían un apego seguro.

Aparte de las experiencias directas en la familia nuclear, la investigación aporta indicios de que la ansiedad social se asocia con distintas experiencias sociales adversas con iguales en el entorno escolar (incluidos acoso escolar y hostigamiento, rechazo y negligencia).¹¹¹ Del mismo modo, algunos adultos con fobia social identifican un acontecimiento social traumático (p. ej., ser humillado) en la adolescencia que marcó el inicio o un aumento de su ansiedad social.¹³³ Globalmente, la bibliografía implica la posible participación en algunos casos de la interacción entre una hipersensibilidad innata al cambio ambiental y experiencias sociales negativas del desarrollo a lo largo de la infancia en la patogenia del TAS. La cuestión clave entonces hace referencia a los mecanismos neurobiológicos subyacentes implicados en la etiología y persistencia de este trastorno. Del mismo modo que los componentes etiológicos genéticos y de inhibición conductual del TAS, es menos probable que otros factores de la infancia sean causales en el TAS exclusivo de actuaciones. Por ejemplo, este especificador del DSM-5 se asocia con menos conflictos conyugales en los progenitores de la persona con TAS, menos malos tratos físicos y sexuales, menos problemas académicos y un ambiente familiar menos aislado.⁹³

Neurobiología

Aunque nuestro conocimiento de los mecanismos etiológicos y biopatológicos del TAS es aún incipiente, los fascinantes avances de la investigación psiquiátrica han comenzado a dilucidar los factores neurobiológicos implicados en la ansiedad y el temor social. Como

mencionamos previamente en el TA, las bases neurobiológicas de la ansiedad se han estudiado con modelos de condicionamiento. Un metaanálisis del procesamiento emocional mostró constantemente una mayor actividad en la ínsula y la amígdala ligada a la respuesta emocional negativa en pacientes con ansiedad social que en los controles equiparables.¹³⁴ Las personas con TAS también presentan menor activación en las regiones prefrontales que los controles. Los pacientes con TAS revelan activación reducida de la CPFdl izquierda en respuesta a caras emocionales y neutras, en comparación con imágenes mezcladas.¹³⁵ Del mismo modo, en una tarea de provocación por hablar en público, los participantes con TAS demostraron una actividad reducida en la CPFdl y la CCAd, comparados con controles.¹³⁶ En un estudio de Goldin et al.,¹³⁷ los pacientes con TAS pusieron de manifiesto una activación reducida de la CPFdm y la CPFdl en una tarea de regulación cognitiva, que denota menor capacidad de utilizar una estrategia de regulación emocional en condiciones socialmente amenazantes.

Psicofisiología

La respuesta psicofisiológica a situaciones sociales relacionadas con actuaciones en personas con el especificador de actuaciones es mayor que la respuesta psicofisiológica a situaciones sociales en individuos sin este especificador. Las revisiones de la investigación pertinente ponen de manifiesto mayor respuesta de la frecuencia cardíaca y SA más elevada en el especificador de actuaciones exclusivamente.^{138,139}

Los datos científicos a favor de la implicación de la noradrenalina en la hiperactivación autónoma del TAS son mixtos. El respaldo de la participación de este neurotransmisor en la fisiopatología del TAS proviene de investigaciones que demuestran que, al anticipar hablar en público, la frecuencia cardíaca aumentaba en los pacientes con TAS, comparados con controles. Además, la respuesta de noradrenalina a la prueba de provocación ortostática o una maniobra de Valsalva también se ha encontrado que es mayor en personas con TAS que en controles. Mediante experimentos farmacológicos, algunos trabajos ponen de manifiesto un aumento de la sintomatología en pacientes con TAS que reciben compuestos que aumentan agudamente la actividad adrenérgica,¹⁴⁰ mientras que la perfusión directa de adrenalina no causaba aumentos significativos de la ansiedad.¹⁴¹ Se ha descrito asimismo una respuesta amortiguada de la hormona del crecimiento a la clonidina, agonista α_2 -adrenérgico, a pesar de un número normal de receptores β -adrenérgicos en linfocitos. Este hallazgo apunta a una menor función de los receptores α_2 -adrenérgicos postsinápticos relacionados con hiperactividad de la noradrenalina en el TAS.¹⁴² También es posible que la respuesta amortiguada de la hormona del crecimiento a la clonidina refleje una mayor actividad del factor liberador de corticotropina (CRF), un neuropéptido crítico en la respuesta de miedo.^{143,144}

La investigación con compuestos serotoninérgicos ha encontrado que los pacientes con TAS muestran una sensibilidad mayor de subtipos específicos de receptores de serotonina, como reflejan las respuestas hormonales y de ansiedad aumentadas, a pesar de la ausencia de anomalías en la densidad del transportador de serotonina plaquetario. En concreto, varios estudios han encontrado concentraciones de cortisol elevadas, pero normales de prolactina, en respuesta a compuestos serotoninérgicos en pacientes con TAS, comparados con controles sin ansiedad.^{145,146} Estos hallazgos implican que los receptores 5-HT₂ postsinápticos podrían estar supersensibilizados en el TAS, mientras que la actividad de los receptores 5-HT₁, que regulan la respuesta de prolactina, sería normal. Además, los ISRS han demostrado su

eficacia en el tratamiento del TAS en numerosos estudios controlados.¹⁴⁷ A pesar de todo, aún no se ha establecido la participación concreta de la serotonina en la regulación de la conducta social. Algunos han planteado que la serotonina influye en la importancia de la recompensa social a través de la modulación de la transmisión dopaminérgica en las vías de recompensa mesolímbicas en las que está implicada el área tegmental ventral.¹⁴⁸ Se ha despertado interés por la función de la dopamina en la fisiopatología del TAS debido a las teorías que implican al sistema dopaminérgico en la recompensa social.¹⁴⁸ En pacientes con TAS se han observado concentraciones significativamente reducidas en el líquido cefalorraquídeo del metabolito dopaminérgico ácido homovainílico (HVA), comparados con controles.¹⁴⁹ Los resultados de los estudios de neuroimagen han encontrado reducciones importantes de la densidad de lugares de unión de recaptación de dopamina,¹⁵⁰ así como un descenso significativo de unión a receptores D₂ del estriado¹⁵¹ en pacientes con TAS, comparados con controles sin ansiedad. Además, se han detectado relaciones mínimamente significativas entre una menor unión a receptores D₂ y la gravedad de los síntomas de ansiedad social,¹⁵¹ y el rasgo de desapego en participantes sanos.¹⁵²

Los avances en la neuroimagen han implicado a varias estructuras neuroanatómicas en la patogenia del TAS, especialmente vías corticolímbicas, incluidos la amígdala, la CPF y el hipocampo.¹⁵³ Se ha descrito que estas regiones encefálicas participan en la valoración cognitiva de estímulos ambientales, integración de información social y expresión de conductas condicionadas por el miedo contextual. La conducta social adaptativa depende de nuestra capacidad de percibir con precisión y después procesar flexiblemente y reaccionar ante claves sociales, que a menudo son complejas y ambiguas.

Se cree que la amígdala es especialmente relevante para la fisiopatología del TAS, dado su lugar central en la asignación de valencia emocional a las expresiones faciales. Los pacientes con TAS muestran mayor activación de la amígdala en respuesta a estímulos de caras humanas, comparados con controles no ansiosos, cuando se les presentan caras neutras¹⁵⁴ y si las caras neutras se emparejan con estímulos aversivos.¹⁵⁵ En el último estudio también se observó un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en el hipocampo. Estos hallazgos indican que las personas con TAS presentan sesgos en la asignación de amenazas a las caras humanas, incluso si se les muestran expresiones neutras. Los estudios que han examinado la respuesta de la amígdala ante situaciones de gran amenaza social (p. ej., hablar en público) han detectado que los pacientes con TAS mostraban una mayor respuesta de FSCr en la amígdala y la corteza periamigdalina derecha, y menor respuesta de FSCr en regiones corticales, comparados con controles sanos.¹⁵⁶ En conjunto, estos hallazgos apuntan a que las personas con TAS responden a estímulos socialmente relevantes con una actividad exagerada en estructuras clave de respuesta al miedo (amígdala) y al mismo tiempo presentan una reducción del procesamiento cortical de orden superior. Curiosamente, un estudio de neuroimagen funcional (resonancia magnética funcional [RMf]) del TAS encontró que los respondedores a un tratamiento de 9 semanas de ISRS o TCC mostraban descensos bilaterales del FSCr en la amígdala, mientras que no se observaron esos cambios en el grupo control de lista de espera.¹⁵⁷ Otro estudio con RMf del TAS mostró una activación exagerada de la amígdala, correlacionada positivamente con la gravedad de los síntomas del TAS, que disminuía tras un tratamiento farmacológico eficaz.¹⁵⁸ Estos estudios se encuentran aún en fases iniciales y la bibliografía neurobiológica del TAS contiene resultados mixtos y por lo general no lo diferencia claramente de otros trastornos de ansiedad.¹⁵⁹ Esos hallazgos compartidos han llevado a la idea de que podría haber características neurobiológicas

subyacentes centrales que estén presentes en algunos trastornos de ansiedad, según los grupos de síntomas (p. ej., SA, síntomas similares a la angustia).

Modelos cognitivo-conductuales

Las formulaciones cognitivo-conductuales del TAS se centran principalmente en el procesamiento de la información y las reacciones conductuales que se consideran responsables del mantenimiento del miedo social patológico, reconociendo al mismo tiempo la importancia de las sensibilidades innatas de base biológica. Los teóricos cognitivos proponen que, debido a experiencias sociales negativas pasadas, las personas con ansiedad social desarrollan creencias negativas sobre sí mismos y su mundo, que aparecen en la memoria como representaciones de amenaza social.^{160,161} Las situaciones sociales del presente activan entonces esas representaciones negativas, lo que lleva a la persona ansiosa a anticipar resultados sociales negativos (p. ej., «seguro que hago o digo algo vergonzante», «los otros me van a criticar o rechazar»). A su vez, la activación de la representación de amenaza social supuestamente pone en marcha un conjunto de consecuencias cognitivas y conductuales, especialmente el procesamiento potenciado de claves relevantes para amenazas y la adopción de conductas destinadas a proteger a la persona del desastre social percibido (es decir, conductas de seguridad y evitación). Según esta teoría, no obstante, estos procesos conducen en último término a sesgos negativos en el procesamiento de la información social, potencian la ansiedad, impiden refutar las creencias relacionadas con el miedo y pueden llegar a generar los resultados sociales negativos que la persona ansiosa está intentando evitar, lo que hace que se mantenga el ciclo de la ansiedad.

Trastorno de ansiedad generalizada

Perspectiva general

Hasta hace poco tiempo el TAG ha sido un trastorno relativamente mal conocido. Desde su introducción en el DSM-III en 1980, el TAG ha pasado por una evolución diagnóstica notable. Antaño considerado por muchos un «cajón de sastre» o categoría residual para la sintomatología relacionada con ansiedad, el TAG se reconoce actualmente como un síndrome clínico válido y definido con características fenomenológicas, etiológicas y fisiopatológicas exclusivas. El TAG es un trastorno psiquiátrico frecuente y crónico, asociado con malestar significativo, deterioro funcional y malos resultados de salud. Sin embargo, por la cuantía del tiempo necesario para el diagnóstico de TAG con vistas a establecer su validez, la investigación sobre este trastorno iba por detrás de la de otros trastornos de ansiedad. Aunque sigue debatiéndose sobre las características diagnósticas específicas que definen este trastorno y su diferenciación del TDM, el interés renovado por el TAG ha mejorado nuestro conocimiento de sus mecanismos etiológicos y fisiopatológicos básicos.

Características clínicas y diagnóstico

El TAG se caracteriza por preocupaciones y tensión persistentes, excesivas y difíciles de controlar referentes a distintos sucesos y actividades en la vida cotidiana. Motivos de preocupación frecuentes son aspectos económicos, el centro académico/trabajo, las

relaciones, asuntos nimios (p. ej., puntualidad o pequeñas reparaciones del hogar), la salud propia o la salud/seguridad de los seres queridos, y asuntos de la comunidad o el mundo. La preocupación debe asociarse con al menos tres de los seis síntomas siguientes: 1) sentirse tenso, inquieto o con los nervios de punta; 2) cansarse fácilmente; 3) problemas de concentración; 4) irritabilidad; 5) tensión muscular, y 6) alteración del sueño. La tensión muscular ha diferenciado continuamente a personas con TAS y controles ansiosos y no ansiosos,¹⁶² lo que indica que esta podría ser una característica diagnóstica especialmente importante del TAS. Según el DSM-5, la preocupación y los sentimientos asociados de ansiedad y tensión deben estar presentes más días de los que han estado ausentes durante un mínimo de 6 meses hasta tal punto que la persona experimenta un malestar importante o deterioro notable en el funcionamiento social, laboral o cotidiano (v. criterios diagnósticos del DSM-5 en el [cuadro 32-4](#)).

Cuadro 32-4 Criterios diagnósticos del DSM-5: trastorno de ansiedad generalizada (300.02 [F41.1])

- A. Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar).
- B. Al individuo le es difícil controlar la preocupación.
- C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses):

Nota: En los niños, solamente se requiere un ítem.

- 1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta.
 - 2. Fácilmente fatigado.
 - 3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco.
 - 4. Irritabilidad.
 - 5. Tensión muscular.
 - 6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio).
- D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- E. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).
- F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., ansiedad o preocupación de tener ataques de pánico en el trastorno de pánico, valoración negativa en el trastorno de ansiedad social [fobia social], contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-compulsivo, separación de las figuras de apego en el trastorno de ansiedad por separación, recuerdo de sucesos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, aumento de peso en la anorexia nerviosa, dolencias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en el trastorno dismórfico corporal, tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad por enfermedad, o el contenido de creencias delirantes en la esquizofrenia o el trastorno delirante).

Reproducido con autorización a partir de Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5, (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

Definida a grandes rasgos, preocupación significa «cadena de pensamientos e imágenes, cargada de un afecto negativo y relativamente incontrolable; representa un intento de proceder a la solución mental de problemas sobre un asunto cuyo resultado es incierto pero conlleva la posibilidad de uno o más resultados negativos».¹⁶³ Como la preocupación es un sentimiento humano universal, las nosologías actuales deben ser capaces de diferenciar las reacciones de estrés normales y transitorias de la ansiedad y preocupación generalizadas clínicamente significativas: es decir, ¿cómo se determina que la preocupación pasa a ser patológica? Aunque múltiples estudios han intentado delinear las diferencias entre los tipos de preocupaciones experimentados por personas con TAG y los controles sin ansiedad, los resultados han sido básicamente inconstantes en los distintos trabajos.^{164,165} Se encontró que la preocupación exclusiva sobre asuntos nimios era diferente en los participantes con TAG y controles: los primeros referían preocupaciones más frecuentes en ese dominio.¹⁶⁶ En conjunto, la bibliografía indica que las personas con TAG no parecen ser distintas de los individuos con preocupación no patológica en el contenido de sus preocupaciones.

Otros estudios, sin embargo, aportan indicios de que las personas que cumplen los criterios diagnósticos de TAG se diferencian de los controles sin ansiedad en cuanto a la gravedad, persistencia y posibilidad de control de sus preocupaciones. Por ejemplo, un estudio encontró que una medida dimensional de gravedad de la preocupación tenía más sensibilidad y especificidad para identificar personas con TAG, en comparación con una medida que evaluaba los dominios de contenido de la preocupación.¹⁶⁷ Además, respecto a los controles, las personas con TAG pasan aparentemente una mayor parte del día preocupándose, describen su preocupación como incontrolable y tienen más dificultades para identificar el desencadenante de esta.¹⁶⁵

A pesar de estas diferencias, sigue habiendo dudas sobre la validez de ciertos criterios diagnósticos del DSM: por ejemplo, los límites de los criterios de excesividad y duración de la preocupación,^{2,168} porque se mantienen diferencias notables entre los criterios de TAG de la CIE-10 y el DSM-5. En primer lugar, la CIE-10 no incluye la preocupación excesiva como requisito para el diagnóstico de TAG. Mientras que el DSM-5 exige que la preocupación y ansiedad estén presentes «más días de los que están ausentes durante 6 meses como mínimo», la CIE-10 requiere que la ansiedad esté presente «la mayor parte de los días durante al menos varias semanas seguidas y habitualmente durante varios meses». No hay directrices específicas sobre la definición de preocupación «excesiva» y los asesores independientes a menudo están en desacuerdo sobre el criterio de excesividad: su eliminación provocó un aumento notable de la fiabilidad diagnóstica interevaluador en algunos estudios.¹⁶⁹ Aunque cuestionada por algunos autores, la falta de control de la preocupación sigue validándose como característica clave del TAG¹⁷⁰ y se mantiene en el DSM-5. Además, el DSM-IV y el DSM-5 dan más importancia a los síntomas psicológicos que a los somáticos y autónomos, en comparación con la CIE-10 y las versiones anteriores del DSM (es decir, DSM-III), al incluir solo la tensión muscular entre los síntomas clave que podrían estar presentes, pero exigiendo ansiedad y preocupación difícil de controlar. Es notable, no obstante, que en atención primaria muchos pacientes ansiosos acudan con síntomas somáticos en vez de psicológicos, lo que indica que los profesionales sanitarios deben ser conocedores de las posibles contribuciones psicológicas subyacentes a las quejas somáticas de un paciente. A pesar de estas dificultades mantenidas, la mayor fiabilidad y validez de los diagnósticos de

TAG del DSM-IV y ahora del DSM-5, comparados con las versiones anteriores, ha hecho que el TAG sea más conocido en entornos médicos y psiquiátricos.

Epidemiología

A pesar de los considerables cambios de los criterios diagnósticos del TAG a lo largo del tiempo, las tasas de prevalencia a lo largo de la vida en la población general se han mantenido bastante estables. Los datos recientemente publicados de la NCS-R en EE. UU. revelaron un riesgo de TAG a lo largo de la vida del 9%, con una prevalencia vital del 5,7% (en comparación con el 5,1% encontrado en la NCS original basándose en los criterios del DSM-III-R).⁸⁵ Se han descrito tasas ligeramente mayores con los criterios de la CIE-10 (6,5%), que probablemente se deban a los criterios menos estrictos de este sistema de clasificación. El TAG se diagnostica con más frecuencia en mujeres que en hombres (en una proporción de aproximadamente 2:1), en personas no casadas, ancianos, minorías raciales/étnicas en comparación con miembros de los grupos mayoritarios, y en personas de estatus socioeconómico bajo.¹⁷¹ Los datos de numerosas encuestas comunitarias y muestras clínicas indican que el TAG comienza típicamente entre el final de la segunda década y los últimos años de la tercera,¹⁷² aunque puede empezar en cualquier momento de la vida. Es notable, no obstante, que en la infancia los casos similares al TAG se clasificaban a menudo como trastorno de ansiedad excesiva de la infancia, lo que podría provocar un aumento en la edad de inicio estimada. El TAG suele seguir una evolución crónica sin remisión, los episodios persisten habitualmente una década o más,¹⁷³ y el 35-50% de los casos muestran síntomas de TAG significativos y causantes de deterioro en el último año en un estudio epidemiológico.⁸⁵ A la luz de los debates tan persistentes sobre las características que definen la preocupación patológica y los requisitos para el diagnóstico de TAG, numerosos estudios han abordado las consecuencias de usar distintas definiciones de este trastorno. Curiosamente, Kessler et al.² (en 2005) encontraron que los casos de TAG con episodios que duraban 1-5 meses no se diferenciaban sustancialmente de las personas con episodios de 6 meses o más (como los definía entonces el DSM-IV) en lo que respecta al inicio, la persistencia, el deterioro ni los diagnósticos concomitantes. Además, la duración del episodio no se relacionaba significativamente con antecedentes de TAG en los progenitores, así como con la mayoría de los índices sociodemográficos (excepto la edad). Aún más importante, las tasas de prevalencia a lo largo de la vida y de 12 meses aumentaban notablemente si el requisito de la duración de 6 meses se limitaba a 1 mes (del 6,1 al 12,7% y del 2,9 al 5,5%, respectivamente),² lo que indica que muchas personas no diagnosticadas de TAG debido al incumplimiento del criterio de duración probablemente sí tengan de todos modos un grado de deterioro clínicamente significativo. No obstante, el requisito de los 6 meses se ha mantenido en el DSM-5.

Los estudios que evaluaron los resultados de modificar el criterio de excesividad en la preocupación encontraron que el «TAG excesiva» (así definido por los respondedores) comienza en etapas anteriores de la vida, tiene una evolución más crónica, y se asocia con más gravedad de los síntomas y mayor presencia de enfermedades concomitantes psiquiátricas que el TAG no excesiva.¹⁶⁸ Sin embargo, incluso cuando se elimina el criterio de excesividad, las personas que de no ser así cumplirían los criterios de TAG tienen una persistencia y un deterioro considerables, tasas elevadas de búsqueda de tratamiento y una comorbilidad significativamente alta, en comparación con individuos sin TAG. Resulta muy

llamativo que la prevalencia a lo largo de la vida de TAG aumentara en cerca de un 40% al eliminar el criterio de excesividad. En su conjunto, los hallazgos recientes ponen en duda la rigidez de los criterios actuales del DSM-5, y apuntan a que como mínimo los clínicos no deberían descartar casos que se presenten con los síntomas característicos del TAG pero no cumplan los criterios de excesividad o de 6 meses de duración.¹⁷⁴

Además, los criterios del DSM-5 no incluyen los criterios de exclusión jerárquica del DSM-IV (no se asignaba un diagnóstico adicional de TAG en el DSM-IV si los síntomas de TAG se producían exclusivamente en el seno de un trastorno afectivo, psicótico o trastorno generalizado del desarrollo). Debido a los criterios adicionales del DSM de descartar la preocupación debida a otro problema de salud física o mental (o que se explique mejor por otro trastorno mental), así como la investigación que respalda que el TAG sin los criterios jerárquicos es similar al TAG que incluye la exclusión jerárquica, este cambio probablemente aumentará la validez del diagnóstico.¹⁷⁴

Deterioro y calidad de vida

El TAG es un trastorno invalidante asociado con un deterioro sustancial en varios dominios. Por ejemplo, un estudio encontró que los pacientes con TAG que acuden a centros de atención primaria referían un número significativamente mayor de días de baja el último mes (4,4) que los pacientes sin un trastorno psiquiátrico (1,7).¹⁷⁵ Del mismo modo, el TAG se asocia con reducciones significativas de la productividad y actividades laborales.¹⁷⁶ Los pacientes con TAG también señalan mayor deterioro en el funcionamiento social que los pacientes sin este trastorno.¹⁷⁷ Hay que mencionar que la investigación ha demostrado que la discapacidad y el deterioro en el TAG puro (no concomitante) son equivalentes a los encontrados en los trastornos afectivos puros.¹⁷⁸ Además, el TAG concomitante con otro trastorno afectivo resulta en malestar y deterioro funcional incluso mayores que en cualquiera de los dos por sí solos.¹⁷⁹

Enfermedades concomitantes

La comorbilidad en el TAG es elevada, y los casos «puros» de TAG resultan infrecuentes en muestras comunitarias y clínicas. La NCS-R encontró que el 85% de las personas diagnosticadas de TAG en los últimos 12 meses cumplían criterios de otro trastorno psiquiátrico concomitante.¹⁷⁷ En entornos de salud mental, el 80-90% de los pacientes con TAG presente también tienen al menos otro trastorno psiquiátrico concomitante,¹⁸⁰ y en atención primaria se han descrito tasas similares.¹⁸¹ Las elevadas tasas de comorbilidad en el TAG se extienden a lo largo de toda la vida, incluidos los niños y adolescentes,¹⁸² y los ancianos.¹⁸³

Se ha prestado mucha atención a la relación entre el TAG y la depresión.¹⁸⁴ De acuerdo con los datos de la NCS original, el 39% de las personas que cumplen criterios para el diagnóstico presente de TAG también tenían TDM al mismo tiempo, mientras que el 22% satisfacían los criterios de distimia.¹⁸⁵ En muestras clínicas se han comunicado tasas de comorbilidad similares de trastornos depresivos. Por ejemplo, en el estudio Harvard/Brown Anxiety Disorders Research Program, el 54% de los pacientes con TAG tenían a la vez TDM o distimia.¹⁸⁶ Otros trabajos han demostrado que entre el 35 y el 50% de los pacientes con TDM también cumplen criterios de TAG.¹⁸⁰

Aparte de la comorbilidad descrita con frecuencia del TAG con los trastornos depresivos, el TAG también presenta tasas elevadas de comorbilidad con los demás trastornos de ansiedad, especialmente TAS y fobias específicas. Además, del mismo modo que otros trastornos relacionados con la ansiedad, el TAG aparece a menudo junto con trastornos por consumo de sustancias, dependencia del alcohol lo más típico.^{171,187}

El TAG es frecuente en pacientes que acuden a servicios médicos con síntomas somáticos inexplicados,¹⁸⁸ y ciertos indicios apuntan a que el TAG podría preceder con frecuencia al inicio de los síntomas somáticos.¹⁸⁹ Estos hallazgos no son sorprendentes dados los estudios previos que destacan la persistencia de los síntomas somáticos (especialmente tensión muscular) en personas con TAG, y señalan que los médicos de atención primaria deben estar vigilantes ante una posible base psicológica de estos problemas. Hay que destacar que el TAG es el trastorno de ansiedad descrito con menos frecuencia en entornos de salud mental, pero el más frecuente en los de atención primaria¹⁹⁰ y en pacientes con enfermedades médicas crónicas.¹⁹¹ El TAG se asocia habitualmente con numerosos problemas físicos (incluidos dolor torácico, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable y cefaleas tensionales) y enfermedades médicas crónicas (como hipertensión y cardiopatía). La investigación también apunta a que la presencia de enfermedades concomitantes en el TAG aumenta la carga del sistema sanitario. Por ejemplo, los pacientes con TAG y trastornos psiquiátricos concomitantes hacían un uso mayor de recursos médicos que los pacientes con TAG exclusivamente, en el sentido de que se produjeron costes más altos de estudios analíticos, ingresos y medicamentos; además, presentaron tasas más elevadas de absentismo laboral.¹⁷¹

Globalmente, el TAG concomitante tiene peor pronóstico en lo que respecta al deterioro, evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Por ejemplo, la NCS mostró que las personas con TAG concomitante con un trastorno afectivo referían una interferencia mayor en las actividades cotidianas y más problemas interpersonales.¹⁹² Del mismo modo, Wittchen et al.¹⁷⁶ detectaron que los pacientes con TAG y TDM tenían un deterioro ligeramente mayor que aquellos con cualquiera de los dos por separado. En otro trabajo, los pacientes de atención primaria con TAG y otro trastorno psiquiátrico referían discapacidad social con más frecuencia (46%) que aquellos con TAG exclusivamente (25%) y trastornos somáticos sin un diagnóstico psiquiátrico (20%).¹⁹⁰ La tasa de remisión del TAG con un trastorno concomitante parece ser aproximadamente la mitad de la tasa de remisión anual del TAG solo.^{173,193} La respuesta al tratamiento también se retrasa en los pacientes cuyo TAG representa una enfermedad concomitante. Un estudio encontró que, en pacientes con TDM, la respuesta al tratamiento con nortriptilina o psicoterapia interpersonal resultó demorada cuando estaba presente un TAG.¹⁹⁴ Del mismo modo, en pacientes con TAG en psicoterapia, la presencia de un trastorno concomitante del eje I predecía peor pronóstico.¹⁹⁵ Resulta alentador, no obstante, que en pacientes con TAG y ciertos trastornos concomitantes (p. ej., TAS) que recibían psicoterapia se observó una reducción notable de la presencia de enfermedades concomitantes,¹⁹⁶ mientras que los síntomas del TAG disminuían tras la psicoterapia para TA.¹⁹⁷

Fisiopatología

Aunque el TAG es uno de los trastornos de ansiedad más frecuentes, conocemos relativamente poco de sus mecanismos biológicos y psicológicos subyacentes. Del mismo

modo que otros trastornos relacionados con la ansiedad, la investigación indica que el TAG se hereda parcialmente como mínimo. Una revisión de estudios con gemelos estima que cerca del 32% de la varianza en la propensión al TAG se explica por factores genéticos. Los datos de estudios familiares también apuntan a una transmisión genética parcial del TAG. Por ejemplo, un estudio encontró que, comparados con controles, los familiares de primer grado de las personas con TAG tenían más riesgo de TAG, pero no de TA.¹⁹⁸ Curiosamente, en un gran estudio de gemelas, los investigadores descubrieron que en el TAG y el TDM influían en gran medida los mismos factores genéticos.¹⁹⁹ Un estudio con gemelos reciente detectó que el riesgo genético de TAG predecía aumentos del mioinositol en la amígdala y, posiblemente, variaciones de glutamato/glutamina/GABA en el hipocampo. Estos datos apuntan a que el TAG y sus factores de riesgo genéticos probablemente se correlacionen con alteraciones volumétricas y espectroscópicas en la amígdala y estructuras límbicas relacionadas.²⁰⁰ Otros trabajos han demostrado solapamientos con ansiedad, depresión y el rasgo de personalidad neuroticismo, que se ha propuesto que constituye una explicación de las altas tasas de comorbilidad en los trastornos afectivos y de ansiedad.²⁰¹ En conjunto, la bibliografía indica la existencia de una predisposición general hacia la ansiedad, más que heredabilidad específica para el TAG, y los factores ambientales (probablemente en conjunto con vulnerabilidades biológicas preexistentes) confieren un riesgo mayor de trastornos de ansiedad específicos, TAG incluido.

Aunque se ha planteado que el ambiente es importante en la patogenia del TAG, pocos estudios (relativamente) han explorado directamente la contribución de los factores ambientales al desarrollo posterior de TAG. Más bien, la mayoría de los estudios han evaluado las contribuciones ambientales a los trastornos de ansiedad de forma más global. Al igual que en otros trastornos de ansiedad (p. ej., TAS), los modelos de desarrollo del TAG subrayan la importancia de las conductas de crianza parental en la etiología de este trastorno.²⁰² Las conductas de crianza parental específicas pueden incluir el modelado de la conducta ansiosa o de evitación,²⁰³ el fomento de la evitación,¹²⁷ o la excesiva implicación o sobreprotección.²⁰⁴ Los estudios existentes no resuelven la cuestión de si esos resultados son consecuencia de efectos del niño (es decir, la conducta del niño «apuesta» o provoca una cierta reacción de los progenitores) o de los progenitores (p. ej., ansiedad parental), aunque los modelos contemporáneos plantean que probablemente se deban a una interacción dinámica de ambos.²⁰²

Varios estudios apuntan a que los acontecimientos vitales estresantes participan en la etiología del TAG. Por ejemplo, las personas con TAG tenían más probabilidades que los controles sin ansiedad de referir haberse visto expuestos a un acontecimiento potencialmente traumático.¹⁶⁶ El TAG también se ha asociado con un aumento en el número de factores estresantes leves, independientes de factores demográficos. Hay que destacar que los acontecimientos vitales estresantes tempranos pueden provocar cambios mantenidos en la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, que tal vez confieran un riesgo mayor de desarrollar problemas relacionados con la ansiedad al aumentar la sensibilidad de la persona al estrés.²⁰⁵ Otros investigadores proponen que la percepción de control media la relación entre acontecimientos vitales adversos y desarrollo de ansiedad.²⁰⁶ Un modelo explicativo es que las experiencias precoces con progenitores muy intrusivos y controladores combinadas con una predisposición innata a la ansiedad podrían llevar a una menor percepción de control sobre el entorno y futuro propios, predisponiendo a una persona a la preocupación frecuente. Es probable que existan múltiples factores psicológicos o ambientales que contribuyan, en parte, al desarrollo de TAG, probablemente en personas con

una predisposición biológica a la ansiedad, como ha sido demostrado para la depresión, en la que la gravedad de los factores estresantes ambientales interacciona con el nivel de neuroticismo previo para predecir el desarrollo del trastorno;²⁰⁷ esto podría contribuir en parte a la heterogeneidad del propio trastorno.

Neurobiología

Como expusimos anteriormente, los estudios de neuroimagen han ayudado a descubrir progresivamente el panorama de los sustratos nerviosos de los trastornos de ansiedad. Múltiples estudios indican la implicación de estructuras límbicas y paralímbicas (amígdala, hipocampo, ínsula), así como la CPF, hallazgos que complementan nuestro conocimiento de las bases neuronales del condicionamiento del miedo²⁰⁸ y la regulación emocional.²⁰⁹ Sin embargo, la investigación de los mecanismos neurobiológicos implicados en el TAG no ha sido tan bien estudiada hasta hace poco tiempo. Los indicios presentes respaldan la idea general de que el TAG se asocia con anomalías de los sistemas neuroquímicos y neurofisiológicos implicados en la patogenia de la ansiedad. Los sistemas neuroquímicos desregulados podrían incluir los del GABA, la noradrenalina, la serotonina y el CRF. Estudios de neuroimagen recientes han implicado a varias estructuras neuronales en la ansiedad: la amígdala, la ínsula, la corteza orbitofrontal y posiblemente la CCA y el hipocampo.²¹⁰ Varios estudios han evaluado específicamente el TAG, y la mayoría de los hallazgos se relacionan con la estructura o función de la amígdala.²⁰⁰ A diferencia de los demás trastornos de ansiedad descritos en el capítulo, hay menos datos que demuestren una mayor respuesta de la amígdala a los estímulos emocionales en el TAG. De hecho, varios estudios han encontrado indicios de menor respuesta de la amígdala a caras amenazantes.^{211,212} La comparación de pacientes con TAG y TAS durante una tarea de procesamiento de emociones faciales ha llevado a Blair et al. a plantear que el TAG podría caracterizarse más por alteraciones en las regiones prefrontales que en la amígdala.²¹¹ Varios estudios respaldan la posibilidad de hiperactividad de las áreas frontales en el TAG.^{211,213,214} Estos resultados contrastan con la hipoactividad de regiones de la CPF descrita anteriormente en el TA, el TEPT y el TAS, que se ha conceptualizado como contribuyente a la incapacidad de regular correctamente las respuestas emocionales. Es posible que en el TAG se produzca el patrón contrario, reflejo de un sistema de control cognitivo excesivamente implicado.¹³⁴ Por el contrario, algunos estudios han descrito que el TAG se caracteriza por hipoactividad de las áreas frontales similar a la de otros trastornos de ansiedad. Ball et al. encontraron una activación reducida de la CPFdm y la CPFdl en pacientes con TAG, comparados con controles, en una tarea de regulación emocional.⁵⁹ Del mismo modo, Monk et al. estudiaron a adolescentes con TAG y detectaron una respuesta mayor de la amígdala ante caras enmascaradas; observaron que el acoplamiento negativo entre respuesta de la amígdala y activación de la CPFvm era más débil en pacientes con TAG que en controles.²¹⁵ Unos pocos estudios con RMf del TAG han respaldado la mayor activación de la amígdala, y hasta la fecha tres estudios se han ocupado de los factores predictivos neurobiológicos de respuesta al tratamiento previos al mismo en el TAG. Dos estudios de imagen encontraron que una activación mayor de la CPF medial (CPFm) (específicamente de la CCAr) se correlacionaba con mejor respuesta terapéutica a la venlafaxina,^{216,217} mientras que el tercero detectó que cuanto mayor era la activación de la amígdala previa al tratamiento con TCC, mejor resultaba la respuesta al tratamiento en niños y adolescentes con TAG.²¹² Aunque el sentido es contradictorio y hay que ser cauteloso a la hora de interpretar esos resultados por

las diferencias de edad en los estudios, estos trabajos respaldan por lo general a la amígdala y la CPFm como dianas de futuras investigaciones en el TAG.¹⁵⁹ Globalmente, un número creciente de indicios implica a la desregulación de un conjunto de sistemas neurobiológicos y alteración de la respuesta adaptativa al estrés en pacientes con TAG, con un solapamiento parcial con depresión y otros trastornos de ansiedad. Se necesitan más trabajos para conocer los solapamientos y diferencias en la neurobiología del TAG, comparado con otros trastornos como la angustia. A medida que cada vez más trabajos de investigación utilicen técnicas de imagen, es probable que conozcamos mejor los factores neurobiológicos y genéticos subyacentes y su especificidad respecto al TAG; hasta la fecha, no obstante, los resultados son mixtos.

Procesos psicopatológicos

Se han desarrollado múltiples modelos psicopatológicos para explicar el desarrollo y la persistencia del TAG. Algunas teorías proponen que la preocupación es una actividad mental, de naturaleza principalmente verbolingüística, diseñada para evitar la aparición de desastres futuros, pensamientos que generan malestar y emociones.²¹⁸ De este modo, la preocupación se considera una forma de evitación cognitiva y emocional. Concordantemente con esta idea, las personas con TAG tienen más probabilidades de suscribir la creencia de que la preocupación es una estrategia eficaz para distraerse de asuntos profundamente emocionales.²¹⁹ Además, la investigación ha puesto de manifiesto que la preocupación resulta en la supresión inmediata de la activación simpática ante material provocador de ansiedad.²²⁰ Sin embargo, al igual que sucede con otros tipos de evitación, la preocupación previene el procesamiento del material emocional, impidiendo así su extinción.

También se ha propuesto que los sesgos en el procesamiento de la información son clave en el desarrollo y mantenimiento del TAG. De acuerdo con estos modelos, la investigación ha demostrado que las personas con TAG atienden selectivamente a estímulos amenazantes, y es más probable que interpreten una información ambigua de forma negativa.^{221,222} Es bien posible que el procesamiento preferencial de material relevante respecto a amenazas participe en la etiología del TAG, ya que se ha encontrado que los patrones de procesamiento negativo selectivo preceden y predicen el desarrollo de respuestas emocionales negativas a los acontecimientos vitales estresantes.²²³ Más recientemente, las nuevas formulaciones cognitivo-conductuales del TAG proponen que la intolerancia a la incertidumbre es un proceso cognitivo central implicado en la preocupación y el TAG, pero quizás podría ser también un factor general asociado también con otros trastornos de ansiedad.^{224,225} Las personas que tienen problemas para tolerar la incertidumbre reaccionan negativamente a nivel emocional, cognitivo y conductual ante las situaciones y acontecimientos inciertos, y podrían creer que la posibilidad de un resultado negativo futuro, independientemente de lo pequeña que sea, es inaceptable y debería ser evitada. Las características asociadas de intolerancia de la incertidumbre son: sentimientos positivos sobre la utilidad de la preocupación (p. ej., preocuparse ayuda a encontrar soluciones a los problemas; la preocupación protege a la persona de las emociones negativas), mala orientación de los problemas (p. ej., centrarse en aspectos inciertos de un problema y valorarlos como amenazas) y evitación cognitiva; todos ellos han sido asociados al TAG.²²⁶ Por último, otro modelo cognitivo tiene como hipótesis que las valoraciones metacognitivas y creencias contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la preocupación patológica observada en la TAG.²²⁷ La activación de la preocupación como medio de afrontamiento en respuesta a

posibles amenazas futuras está motivada por las creencias positivas sobre la preocupación (descritas anteriormente). Una secuencia prolongada de preocupación, a su vez, activa creencias metacognitivas negativas acerca de la propia preocupación, como creencias de la imposibilidad de controlarla y las consecuencias mentales, físicas y/o sociales de la preocupación (p. ej., «Preocuparme va a hacer que me vuelva loco»). Estas creencias negativas motivan el uso de estrategias de control del pensamiento y conductas de búsqueda de seguridad (p. ej., búsqueda de garantías, distracción, comprobación) que en última instancia alteran el procesamiento emocional y mantienen la preocupación excesiva. Aunque se diferencian en el énfasis, los modelos psicopatológicos contemporáneos implican a un conjunto de procesos cognitivos y conductuales en el TAG diseñados para mantener a raya posibles resultados futuros negativos, así como pensamientos, imágenes y emociones angustiosos asociados con la preocupación.

Conclusión

Actualmente se reconoce que los trastornos de ansiedad son problemas psiquiátricos graves asociados con un malestar significativo y consecuencias mórbidas en numerosos dominios vitales. Aunque los trastornos de ansiedad siguen siendo el problema de salud mental más frecuente en EE. UU., los importantes avances de las últimas décadas han llevado a un mejor conocimiento y comprensión de los factores relevantes para su etiología y persistencia. La fisiopatología de los trastornos de ansiedad es compleja y probablemente reside en la interacción dinámica entre vulnerabilidad biológica innata y acontecimientos vitales precipitantes. Los hallazgos genéticos emergentes resultan prometedores para dilucidar los mecanismos biológicos subyacentes asociados a la ansiedad patológica, mientras que la investigación del desarrollo y la psicopatología seguirá ayudándonos a conocer los factores que amortiguan y protegen o, por el contrario, confieren un riesgo mayor de desarrollar un trastorno de ansiedad. Ahora que contamos con intervenciones farmacológicas y psicológicas eficaces, se ha intentado recientemente hacer llegar al público los regímenes farmacológicos y psicoterapéuticos rentables basados en la evidencia, mejorando las intervenciones existentes para las presentaciones de ansiedad resistentes al tratamiento o concomitantes, y buscando nuevas estrategias de incluso mayor eficacia, tolerancia y aceptación del paciente. Los avances continuos en nuestro conocimiento de los factores neurobiológicos y psicológicos predictivos de respuesta al tratamiento y ausencia de respuesta, así como de su solapamiento o especificidad en los trastornos de ansiedad, serán importantísimos sin duda para dar pie a futuros intentos de tratamiento.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617–627.

2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593–602.
3. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(7):427–435.
4. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):415–424.
5. Craske MG, Kircanski K, Epstein A, et al. Panic disorder: a review of DSM-IV panic disorder and proposals for DSM-V. *Depress Anxiety*. 2010;27(2):93–112.
6. Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13(2):60–68.
7. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8–19.
8. Eaton WW, Anthony JC, Romanoski A, et al. Onset and recovery from panic disorder in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Br J Psychiatry*. 1998;173:501–507.
9. Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study. *JAMA*. 1995;274(19):1511–1517.
10. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):317–325.
11. Pollack MH, Otto MW, Sabatino S, et al. Relationship of childhood anxiety to adult panic disorder: correlates and influence on course. *Am J Psychiatry*. 1996;153(3):376–381.
12. Sheikh JI, Swales PJ, Carlson EB, et al. Aging and panic disorder: phenomenology, comorbidity, and risk factors. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(1):102–109.
13. Keller MB, Yonkers KA, Warshaw MG, et al. Remission and relapse in subjects with panic disorder and panic with agoraphobia: a prospective short-interval naturalistic follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(5):290–296.
14. Katschnig H, Amering M. The long-term course of panic disorder and its predictors. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(6 Suppl. 2):6S–11S.

15. Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1179–1187.
16. Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. Quality of life and anxiety disorders: a population study. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(3):196–202.
17. Goodwin RD, Roy-Byrne P. Panic and suicidal ideation and suicide attempts: results from the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety*. 2006;23(3):124–132.
18. Katon W. Panic disorder: relationship to high medical utilization, unexplained physical symptoms, and medical costs. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(Suppl. 10):11–18: discussion 19–22.
19. Roy-Byrne PP, Stein MB, Russo J, et al. Panic disorder in the primary care setting: comorbidity, disability, service utilization, and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(7):492–499: quiz 500.
20. Rubin HC, Rapaport MH, Levine B, et al. Quality of well being in panic disorder: the assessment of psychiatric and general disability. *J Affect Disord*. 2000;57(1–3):217–221.
21. Davidoff J, Christensen S, Khalili DN, et al. Quality of life in panic disorder: looking beyond symptom remission. *Qual Life Res*. 2012;21(6):945–959.
22. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):805–808.
23. Goodwin R, Olfson M, Feder A, et al. Panic and suicidal ideation in primary care. *Depress Anxiety*. 2001;14(4):244–246.
24. Simon NM, Pollack MH, Ostacher MJ, et al. Understanding the link between anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;97(1–3):91–99.
25. Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):905–911.
26. Katon WJ, Von Korff M, Lin E. Panic disorder: relationship to high medical utilization. *Am J Med*. 1992;92(1A):7S–11S.
27. Simon GE. Psychiatric disorder and functional somatic symptoms as predictors of health care use. *Psychiatr Med*. 1992;10(3):49–59.
28. Zaubler TS, Katon W. Panic disorder in the general medical setting. *J Psychosom Res*. 1998;44(1):25–42.

29. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1568–1578.
30. Na HR, Kang EH, Lee JH, et al. The genetic basis of panic disorder. *J Korean Med Sci*. 2011;26(6):701–710.
31. Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, et al. Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2009;54(2):122–126.
32. Otowa T, Tani H, Sugaya N, et al. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2010;55(2):91–96.
33. Manfro GG, Otto MW, McArdle ET, et al. Relationship of antecedent stressful life events to childhood and family history of anxiety and the course of panic disorder. *J Affect Disord*. 1996;41(2):135–139.
34. Watanabe A, Nakao K, Tokuyama M, et al. Prediction of first episode of panic attack among white-collar workers. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(2):119–126.
35. Stein MB, Walker JR, Anderson G, et al. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):275–277.
36. Lteif GN, Mavissakalian MR. Life events and panic disorder/agoraphobia: a comparison at two time periods. *Compr Psychiatry*. 1996;37(4):241–244.
37. Lteif GN, Mavissakalian MR. Life events and panic disorder/agoraphobia. *Compr Psychiatry*. 1995;36(2):118–122.
38. Wade SL, Monroe SM, Michelson LK. Chronic life stress and treatment outcome in agoraphobia with panic attacks. *Am J Psychiatry*. 1993;150(10):1491–1495.
39. Isensee B, Wittchen HU, Stein MB, et al. Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):692–700.
40. Battaglia M. Gene-environment interaction in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry*. 2013;58(2):69–75.
41. Maron E, Kuikka JT, Shlik J, et al. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Res*. 2004;132(2):173–181.
42. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol*. 2003;17(3):276–282.

43. Roy-Byrne P, Wingerson DK, Radant A, et al. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with panic disorder: comparison with patients with obsessive-compulsive disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry*. 1996;153(11):1444–1449.
44. Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44(12):1264–1276.
45. Goddard AW, Mason GF, Almai A, et al. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):556–561.
46. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, et al. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):368–370.
47. Dresler T, Guhn A, Tupak SV, et al. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J Neural Transm*. 2013;120(1):3–29.
48. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2003;19(1):80–90.
49. Hayano F, Nakamura M, Asami T, et al. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):266–276.
50. Lai CH, Hsu YY, Wu YT. First episode drug-naive major depressive disorder with panic disorder: gray matter deficits in limbic and default network structures. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(10):676–682.
51. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, et al. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 2005;16(9):927–931.
52. Killgore WD, Britton JC, Schwab ZJ, et al. Cortico-limbic responses to masked affective faces across ptsd, panic disorder, and specific phobia. *Depress Anxiety*. 2014;31(2):150–159.
53. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):169–191.
54. Quirk GJ, Garcia R, Gonzalez-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*. 2006;60(4):337–343.
55. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*. 2002;420(6911):70–74.
56. Herry C, Ferraguti F, Singewald N, et al. Neuronal circuits of fear extinction. *Eur J Neurosci*. 2010;31(4):599–612.

57. Tuescher O, Protopopescu X, Pan H, et al. Differential activity of subgenual cingulate and brainstem in panic disorder and PTSD. *J Anxiety Disord.* 2011;25(2):251–257.
58. Asami T, Hayano F, Nakamura M, et al. Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(3):322–330.
59. Ball TM, Ramsawh HJ, Campbell-Sills L, et al. Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. *Psychol Med.* 2013;43(7):1475–1486.
60. Lai CH. Gray matter deficits in panic disorder: a pilot study of meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(3):287–293.
61. Asami T, Yamasue H, Hayano F, et al. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 2009;173(2):128–134.
62. Lai CH, Hsu YY. A subtle grey-matter increase in first-episode, drug-naive major depressive disorder with panic disorder after 6 weeks' duloxetine therapy. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(2):225–235.
63. Lai CH, Wu YT, Yu PL, et al. Improvements in white matter micro-structural integrity of right uncinate fasciculus and left fronto-occipital fasciculus of remitted first-episode medication-naive panic disorder patients. *J Affect Disord.* 2013;150(2):330–336.
64. Lai CH, Wu YT. Changes in gray matter volume of remitted first-episode, drug-naive, panic disorder patients after 6-week antidepressant therapy. *J Psychiatr Res.* 2013;47(1):122–127.
65. Lai CH. Increases in amplitude of low-frequency fluctuations in left fronto-parietal area after duloxetine therapy in first-episode, drug-naive, major depressive disorder with panic disorder patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(3):E24–E25.
66. Lai CH. Escitalopram increased gray matter and white matter in a first-episode drug-naive panic disorder patient within 6 weeks. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(2):E23–E24.
67. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, et al. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage.* 2006;33(1):218–226.
68. Prasko J, Horacek J, Zalesky R, et al. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25(5):340–348.
69. Reiss S. Pavlovian conditioning and human fear: An expectancy model. *Behav Ther.* 1980;11(3):380–396.

70. Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, et al. Predictors of panic attacks in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(2):207–214.
71. Olatunji BO, Wolitzky-Taylor KB. Anxiety sensitivity and the anxiety disorders: a meta-analytic review and synthesis. *Psychol Bull*. 2009;135(6):974–999.
72. Zavos HM, Rijdsdijk FV, Gregory AM, et al. Genetic influences on the cognitive biases associated with anxiety and depression symptoms in adolescents. *J Affect Disord*. 2010;124(1–2):45–53.
73. Waszczuk MA, Zavos HM, Eley TC. Genetic and environmental influences on relationship between anxiety sensitivity and anxiety subscales in children. *J Anxiety Disord*. 2013;27(5):475–484.
74. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet*. 2006;368(9540):1023–1032.
75. Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol Rev*. 2001;108(1):4–32.
76. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther*. 1986;24(4):461–470.
77. Watt MC, Stewart SH, Lefaivre MJ, et al. A brief cognitive-behavioral approach to reducing anxiety sensitivity decreases pain-related anxiety. *Cogn Behav Ther*. 2006;35(4):248–256.
78. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, et al. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*. 1986;24(1):1–8.
79. Olthuis JV, Watt MC, Stewart SH. Anxiety Sensitivity Index (ASI-3) subscales predict unique variance in anxiety and depressive symptoms. *J Anxiety Disord*. 2014;28(2):115–124.
80. Marks IM, Gelder MG. Different ages of onset in varieties of phobia. *Am J Psychiatry*. 1966;123(2):218–221.
81. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
82. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(7):729–736.
83. Stein MD, Walker JR, Forder DR. Public speaking fears in a community sample: prevalence, impact on functioning, and diagnostic classification. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:169–174.

84. Furmark T. Social phobia: overview of community surveys. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(2):84–93.
85. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012;21(3):169–184.
86. Kessler RC, Stein MB, Berglund P. Social phobia subtypes in the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):613–619.
87. Weinstock LS. Gender differences in the presentation and management of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(Suppl. 9):9–13.
88. Bourdon KH, Boyd JH, Rae DS, et al. Gender differences in phobias: Results of the ECA community survey. *J Anxiety Disord.* 1988;2:227–241.
89. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, et al. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(4):282–288.
90. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, et al. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(2):159–168.
91. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(Suppl. 17):54–60.
92. Scholten WD, Batelaan NM, van Balkom AJ, et al. Recurrence of anxiety disorders and its predictors. *J Affect Disord.* 2013;147(1–3):180–185.
93. Bogels SM, Alden L, Beidel DC, et al. Social anxiety disorder: questions and answers for the DSM-V. *Depress Anxiety.* 2010;27(2):168–189.
94. DeWit DJ, Ogborne A, Offord DR, et al. Antecedents of the risk of recovery from DSM-III-R social phobia. *Psychol Med.* 1999;29(3):569–582.
95. Schneier FR, Heckelman LR, Garfinkel R, et al. Functional impairment in social phobia. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(8):322–331.
96. Hart TA, Turk CL, Heimberg RG, et al. Relation of marital status to social phobia severity. *Depress Anxiety.* 1999;10(1):28–32.
97. Wenzel A, Jackson LC, Holt CS. Social phobia and the recall of autobiographical memories. *Depress Anxiety.* 2002;15(4):186–189.
98. Davila J, Beck JB. Is social anxiety associated with impairment in close relationships? A preliminary investigation. *Behav Ther.* 2002;33:447–464.

99. Rubio JM, Olfson M, Villegas L, et al. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(5):e445–e450.
100. Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychol Med*. 1999;29(2):309–323.
101. Montejo J, Liebowitz MR. Social phobia: anxiety disorder comorbidity. *Bull Menninger Clin*. 1994;58(2 Suppl. A):A21–A42.
102. Mennin DS, Heimberg RG, Jack MS. Comorbid generalized anxiety disorder in primary social phobia: symptom severity, functional impairment, and treatment response. *J Anxiety Disord*. 2000;14(4):325–343.
103. Engdahl B, Dikel TN, Eberly R, et al. Comorbidity and course of psychiatric disorders in a community sample of former prisoners of war. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1740–1745.
104. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;30:17–30.
105. Merikangas KR, Angst J. Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244(6):297–303.
106. Kessler RC, Stang P, Wittchen HU, et al. Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorders in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med*. 1999;29(3):555–567.
107. Stein DJ, Fuetsch M, Muller N, et al. Social anxiety disorder and the risk of depression: A prospective community study of adolescents and young adults. *JAMA Psychiatry*. 2001;58:251–256.
108. Davidson JR, Hughes DL, George LK, et al. The epidemiology of social phobia: findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study. *Psychol Med*. 1993;23(3):709–718.
109. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2222–2229.
110. Cooper R, Hildebrandt S, Gerlach AL. Drinking motives in alcohol use disorder patients with and without social anxiety disorder. *Anxiety Stress Coping*. 2014;27(1):113–122.

111. Alden LE, Taylor CT. Interpersonal processes in social phobia. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(7):857–882.
112. Fyer AJ, Mannuzza S, Chapman TF, et al. Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(7):564–573.
113. Stein M, Chartier MJ, Hazen AL, et al. A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry.* 1998;155:90–97.
114. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al. The genetic epidemiology of phobias in women. The interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(4):273–281.
115. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med.* 1999;29(3):539–553.
116. Merikangas KR, Avenevoli S, Dierker L, et al. Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biol Psychiatry.* 1999;46(11):1523–1535.
117. Kagan J, Reznick JS, Snidman N. Biological bases of childhood shyness. *Science.* 1988;240(4849):167–171.
118. Rosenbaum JF, Biederman J, Bolduc-Murphy EA, et al. Behavioral inhibition in childhood: a risk factor for anxiety disorders. *Harv Rev Psychiatry.* 1993;1(1):2–16.
119. Smoller JW, Paulus MP, Fagerness JA, et al. Influence of RGS2 on anxiety-related temperament, personality, and brain function. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(3):298–308.
120. Rapee RM, Spence SH. The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(7):737–767.
121. Mills RSL, Rubin KH. Are behavioral control and psychological control both differentially associated with childhood aggression and social withdrawal? *Can J Behav Sci.* 1998;30:132–136.
122. Dumas JE, LaFreniere PJ, Serketich WJ. Balance of power”: a transactional analysis of control in mother-child dyads involving socially competent, aggressive, and anxious children. *J Abnorm Psychol.* 1995;104(1):104–113.
123. Chartier MJ, Walker JR, Stein MB. Social phobia and potential childhood risk factors in a community sample. *Psychol Med.* 2001;31(2):307–315.
124. Dinwiddie S, Heath AC, Dunne MP, et al. Early sexual abuse and lifetime psychopathology: a co-twin-control study. *Psychol Med.* 2000;30(1):41–52.

125. Bruch MA, Heimberg RG. Differences in perceptions of parental and personal characteristics between generalized and nongeneralized social phobics. *J Anxiety Disord.* 1994;8:155–168.
126. Taylor CT, Alden LE. Social interpretation bias and generalized social phobia: the influence of developmental experiences. *Behav Res Ther.* 2005;43(6):759–777.
127. Barrett PM, Rapee RM, Dadds MM, et al. Family enhancement of cognitive style in anxious and aggressive children. *J Abnorm Child Psychol.* 1996;24(2):187–203.
128. Dadds MR, Barrett PM, Rapee RM, et al. Family process and child anxiety and aggression: an observational analysis. *J Abnorm Child Psychol.* 1996;24(6):715–734.
129. Ollendick TH, Hirshfeld-Becker DR. The developmental psychopathology of social anxiety disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;51(1):44–58.
130. Rubin KH, Nelson LJ, Hastings P, et al. Transaction between parents' perceptions of their children's shyness and their parenting style. *Int J Behav Dev.* 1999;23:937–957.
131. Hudson JL, Rapee RM. The origins of social phobia. *Behav Modif.* 2000;24(1):102–129.
132. Nachmias M, Gunnar M, Mangelsdorf S, et al. Behavioral inhibition and stress reactivity: the moderating role of attachment security. *Child Dev.* 1996;67(2):508–522.
133. Stemberger RT, Turner SM, Beidel DC, et al. Social phobia: an analysis of possible developmental factors. *J Abnorm Psychol.* 1995;104(3):526–531.
134. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1476–1488.
135. Gentili C, Gobbini MI, Ricciardi E, et al. Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects. *Brain Res Bull.* 2008;77(5):286–292.
136. Lorberbaum JP, Kose S, Johnson MR, et al. Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport.* 2004;15(18):2701–2705.
137. Goldin PR, Manber T, Hakimi S, et al. Neural bases of social anxiety disorder: emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(2):170–180.
138. Hook JN, Valentiner DP. Are specific and generalized social phobias qualitatively distinct? *Clin Psychol Sci Pract.* 2002;9(4):379–395.

139. Hofmann SG, Heinrichs N, Moscovitch DA. The nature and expression of social phobia: toward a new classification. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(7):769–797.
140. Potts NL, Book S, Davidson JR. The neurobiology of social phobia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(Suppl. 3):43–48.
141. Papp LA, Gorman JM, Liebowitz MR, et al. Epinephrine infusions in patients with social phobia. *Am J Psychiatry.* 1988;145(6):733–736.
142. Tancer ME, Stein MB, Uhde TW. Growth hormone response to intravenous clonidine in social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biol Psychiatry.* 1993;34(9):591–595.
143. Coplan JD, Pine DS, Papp LA, et al. A view on noradrenergic, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and extrahypothalamic corticotrophin-releasing factor function in anxiety and affective disorders: the reduced growth hormone response to clonidine. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(2):193–204.
144. Coplan JD, Smith EL, Trost RC, et al. Growth hormone response to clonidine in adversely reared young adult primates: relationship to serial cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations. *Psychiatry Res.* 2000;95(2):93–102.
145. Hollander E, Kwon J, Weiller F, et al. Serotonergic function in social phobia: comparison to normal control and obsessive-compulsive disorder subjects. *Psychiatry Res.* 1998;79(3):213–217.
146. Tancer ME, Mailman RB, Stein MB, et al. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety.* 1994;1(5):216–223.
147. Canton J, Scott KM, Glue P. Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:203–215.
148. Stein MB. Neurobiological perspectives on social phobia: From affiliation to zoology. *Biol Psychiatry.* 1998;44:1277–1285.
149. Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ, et al. Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biol Psychiatry.* 1994;36(6):425–427.
150. Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, et al. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry.* 1997;154(2):239–242.
151. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, et al. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(3):457–459.
152. Breier A, Kestler L, Adler C, et al. Dopamine D2 receptor density and personal detachment in healthy subjects. *Am J Psychiatry.* 1998;155(10):1440–1442.

153. Kent JM, Rauch SL. Neurocircuitry of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2003;5(4):266–273.
154. Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, et al. fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport.* 1998;9(6):1223–1226.
155. Schneider F, Weiss U, Kessler C, et al. Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biol Psychiatry.* 1999;45(7):863–871.
156. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, et al. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry.* 2001;158(8):1220–1226.
157. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):425–433.
158. Furmark T, Appel L, Michelgard A, et al. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biol Psychiatry.* 2005;58(2):132–142.
159. Shin LM, Davis FC, Vanelzakker MB, et al. Neuroimaging predictors of treatment response in anxiety disorders. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2013;3(1):15.
160. Clark DM. A cognitive model on social phobia. In: Crozier R, Alden LE, eds. *International Handbook of Social Anxiety: Concepts, Research, and Interventions Relating to the Self and Shyness.* United Kingdom: John Wiley & Sons; 2001:405–430.
161. Rapee RM, Heimberg RG. A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behav Res Ther.* 1997;35(8):741–756.
162. Joormann J, Stober J. Somatic symptoms of generalized anxiety disorder from the DSM-IV: associations with pathological worry and depression symptoms in a nonclinical sample. *J Anxiety Disord.* 1999;13(5):491–503.
163. Borkovec TD, Robinson E, Pruzinsky T, et al. Preliminary exploration of worry: some characteristics and processes. *Behav Res Ther.* 1983;21(1):9–16.
164. Brown TA, Marten PA, Barlow DH. Discriminant validity of the symptoms constituting the DSM-III-R and DSM-IV associated symptom criterion of generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 1995;9:317–328.
165. Craske MG, Rapee RM, Jackel L, et al. Qualitative dimensions of worry in DSM-III-R generalized anxiety disorder subjects and nonanxious controls. *Behav Res Ther.* 1989;27(4):397–402.

166. Roemer L, Molina S, Borkovec TD. An investigation of worry content among generally anxious individuals. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(5):314–319.
167. Mennin DS, Fresco DM, Heimberg RG. Determining when worry becomes clinically significant: A receiver operating characteristic (ROC) analysis approach. Paper presented at the annual meeting of the Association for the Advancement of Behavior Therapy, Toronto, 1999.
168. Ruscio AM, Lane M, Roy-Byrne P, et al. Should excessive worry be required for a diagnosis of generalized anxiety disorder? Results from the US National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med.* 2005;35(12):1761–1772.
169. Wittchen HU, Kessler RC, Zhao S, et al. Reliability and clinical validity of UM-CIDI DSM-III-R generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res.* 1995;29(2):95–110.
170. Hallion LS, Ruscio AM. Should uncontrollable worry be removed from the definition of GAD? A test of incremental validity. *J Abnorm Psychol.* 2013;122(2):369–375.
171. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, et al. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(5):355–364.
172. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al. Generalized anxiety disorder in women. A population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(4):267–272.
173. Yonkers KA, Warshaw MG, Massion AO, et al. Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 1996;168(3):308–313.
174. Andrews G, Hobbs MJ, Borkovec TD, et al. Generalized worry disorder: a review of DSM-IV generalized anxiety disorder and options for DSM-V. *Depress Anxiety.* 2010;27(2):134–147.
175. Ormel J, VonKorff M, Ustun TB, et al. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *JAMA.* 1994;272(22):1741–1748.
176. Wittchen HU, Carter RM, Pfister H, et al. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15(6):319–328.
177. Stewart AL, Hays RD, Ware Jr JE. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care.* 1988;26(7):724–735.
178. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, et al. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2005;35(12):1747–1759.

179. Romera I, Montejo AL, Caballero F, et al. Functional impairment related to painful physical symptoms in patients with generalized anxiety disorder with or without comorbid major depressive disorder: post hoc analysis of a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:69.
180. Roy-Byrne PP, Katon W. Generalized anxiety disorder in primary care: the precursor/modifier pathway to increased health care utilization. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl. 3):34–38: discussion 39-40.
181. Olfson M, Fireman B, Weissman MM, et al. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1734–1740.
182. Masi G, Mucci M, Favilla L, et al. Symptomatology and comorbidity of generalized anxiety disorder in children and adolescents. *Compr Psychiatry*. 1999;40(3):210–215.
183. Flint AJ. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry*. 1994;151(5):640–649.
184. Unick GJ, Snowden L, Hastings J. Heterogeneity in comorbidity between major depressive disorder and generalized anxiety disorder and its clinical consequences. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197(4):215–224.
185. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, et al. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:6–11.
186. Massion AO, Warshaw MG, Keller MB. Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(4):600–607.
187. Kushner MG, Sher KJ, Erickson DJ. Prospective analysis of the relation between DSM-III anxiety disorders and alcohol use disorders. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):723–732.
188. Maier W, Falkai P. The epidemiology of comorbidity between depression, anxiety disorders and somatic diseases. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(Suppl. 2):S1–S6.
189. Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ, et al. Psychiatric illness and irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry*. 1990;147(12):1656–1661.
190. Maier W, Gansicke M, Freyberger HJ, et al. Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(1):29–36.
191. Sherbourne CD, Wells KB, Meredith LS, et al. Comorbid anxiety disorder and the functioning and well-being of chronically ill patients of general medical providers. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(10):889–895.

192. Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, et al. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry*. 1999;156(12):1915–1923.
193. Angst J, Vollrath M. The natural history of anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(5):446–452.
194. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, et al. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1996;153(10):1293–1300.
195. Durham RC, Allan T, Hackett CA. On predicting improvement and relapse in generalized anxiety disorder following psychotherapy. *Br J Clin Psychol*. 1997;36(Pt 1):101–119.
196. Borkovec TD, Abel JL, Newman H. Effects of psychotherapy on comorbid conditions in generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol*. 1995;63(3):479–483.
197. Brown TA, Barlow DH. Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment and DSM-IV. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60(6):835–844.
198. Noyes Jr R, Clarkson C, Crowe RR, et al. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 1987;144(8):1019–1024.
199. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, et al. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(5):374–383.
200. Hettema JM, Kettenmann B, Ahluwalia V, et al. Pilot multimodal twin imaging study of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2012;29(3):202–209.
201. Hettema JM, Neale MC, Myers JM, et al. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):857–864.
202. Hudson JL, Rapee RM. From anxious temperament to disorder: An etiological model. In: Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS, eds. *Generalized Anxiety Disorder: Advances in Research and Treatment*. New York: The Guilford Press; 2004.
203. Gerull FC, Rapee RM. Mother knows best: effects of maternal modelling on the acquisition of fear and avoidance behaviour in toddlers. *Behav Res Ther*. 2002;40(3):279–287.
204. Hudson JL, Rapee RM. Parent-child interactions and anxiety disorders: an observational study. *Behav Res Ther*. 2001;39(12):1411–1427.

205. Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46(11):1509–1522.
206. Chorpita BF, Barlow DH. The development of anxiety: the role of control in the early environment. *Psychol Bull*. 1998;124(1):3–21.
207. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med*. 2004;34(8):1475–1482.
208. Graham BM, Milad MR. The study of fear extinction: implications for anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1255–1265.
209. Ochsner KN, Gross JJ. Cognitive emotion regulation: insights from social cognitive and affective neuroscience. *Curr Dir Psychol Sci*. 2008;17(2):153–158.
210. Damsa C, Kosel M, Moussally J. Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):96–110.
211. Blair KS, Geraci M, Smith BW, et al. Reduced dorsal anterior cingulate cortical activity during emotional regulation and top-down attentional control in generalized social phobia, generalized anxiety disorder, and comorbid generalized social phobia/generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;72(6):476–482.
212. McClure EB, Adler A, Monk CS, et al. fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(1):97–105.
213. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, et al. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 1991;29(12):1181–1199.
214. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, et al. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2379–2381.
215. Monk CS, Telzer EH, Mogg K, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):568–576.
216. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, et al. Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*. 2009;166(3):302–310.
217. Whalen PJ, Johnstone T, Somerville LH, et al. A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(9):858–863.

218. Borkovec TD, Ray WJ, Stober J, Worry:. A cognitive phenomenon intimately linked to affective, physiological, and interpersonal behavioral processes. *Cognit Ther Res*. 1998;22:561–576.
219. Borkovec TD, Roemer L. Perceived functions of worry among generalized anxiety disorder subjects: distraction from more emotionally distressing topics? *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1995;26(1):25–30.
220. Lyonfields JD, Borkovec TD, Thayer JF. Vagal tone in generalized anxiety disorder and the effects of aversive imagery and worrisome thinking. *Behav Ther*. 1995;26:457–466.
221. MacLeod C, Rutherford E. Information-processing approaches: Assessing the selective functioning of attention, interpretation, and retrieval. In: Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS, eds. *Generalized Anxiety Disorder: Advances in Research and Practice*. New York: The Guilford Press; 2004.
222. Cisler JM, Koster EH. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(2):203–216.
223. MacLeod C, Hagan R. Individual differences in the selective processing of threatening information, and emotional responses to a stressful life event. *Behav Res Ther*. 1992;30(2):151–161.
224. Dugas MJ, Buhr K, Ladouceur R. The role of intolerance and uncertainty in etiology and maintenance. In: Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS, eds. *Generalized Anxiety Disorder: Advances in Research and Practice*. New York: The Guilford Press; 2004.
225. Boswell JF, Thompson-Hollands J, Farchione TJ, et al. Intolerance of uncertainty: a common factor in the treatment of emotional disorders. *J Clin Psychol*. 2013;69(6):630–645.
226. Dugas MJ, Gagnon F, Ladouceur R, et al. Generalized anxiety disorder: a preliminary test of a conceptual model. *Behav Res Ther*. 1998;36(2):215–226.
227. Wells A. *Cognitive Therapy of Anxiety Disorders: A Practice Manual and Conceptual Guide*. Chichester, UK: Wiley; 1997.

|

(Stern, 20171024, pp. 366.e3-366.e5)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.