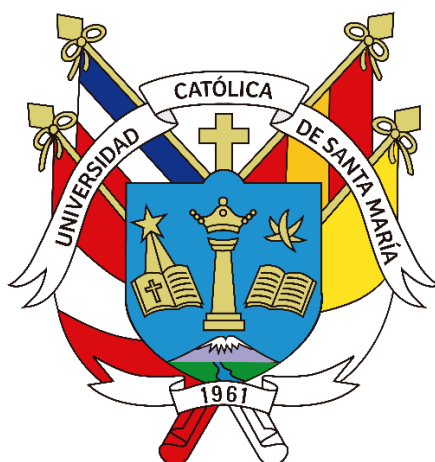


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del
trastorno de ansiedad generalizada: una revisión sistemática**

Tesis presentada por la Bachiller:

Fernández Stojkic, Milagros Patricia

ORCID: 0000-0002-6604-8053

Para optar el Título Profesional de

Químico Farmacéutico

Asesor:

Mg. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa-Perú

2024

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 18 de Marzo del 2024

Dictamen: 008745-C-EPFyB-2024

Visto el borrador del expediente 008745, presentado por:

2015800652 - FERNANDEZ STOJKIC MILAGROS PATRICIA

Titulado:

**AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO
DE ANSIEDAD GENERALIZADA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29285302 - GUTIERREZ ARANIBAR ROXANA JACQUELINE
DICTAMINADOR**



**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



**41225109 - VERA LOPEZ KARIN JANNET
DICTAMINADOR**



Avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada: una revisión sistemática

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

2%

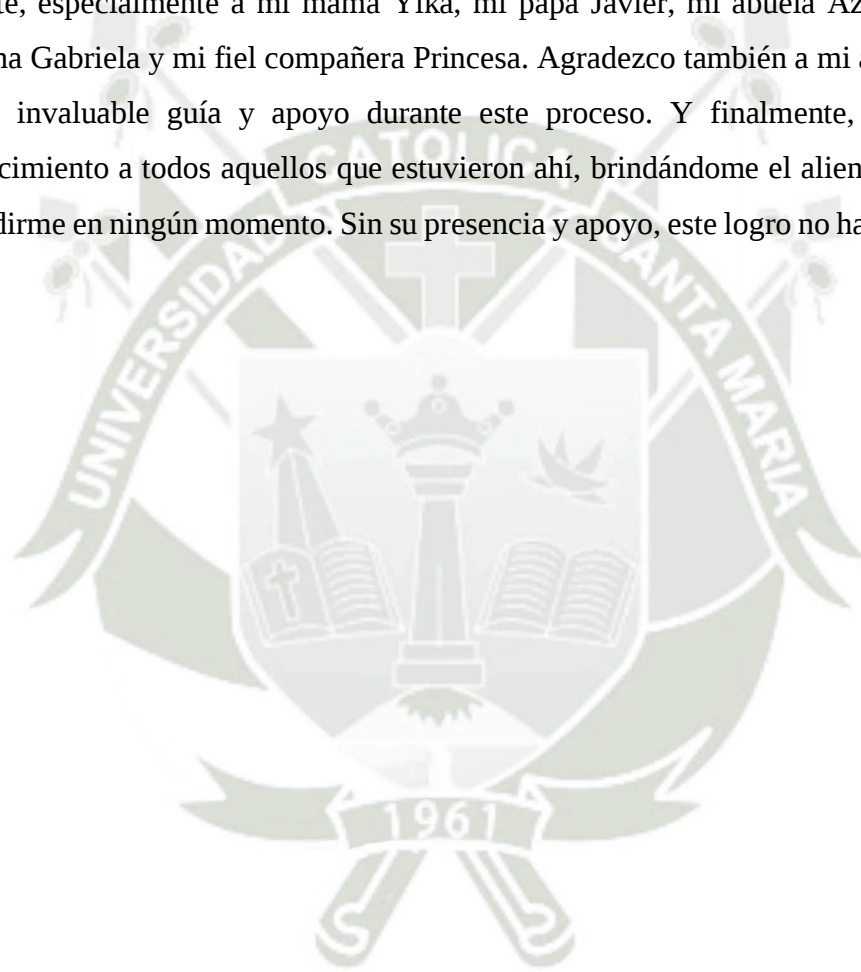
STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet Source	1%
2	www.cannabis-med.org Internet Source	1%
3	www.scribd.com Internet Source	1%
4	docplayer.es Internet Source	1%
5	www.malacards.org Internet Source	1%
6	www.psicoevidencias.es Internet Source	1%
7	Submitted to Universidad Católica de Santa María Student Paper	1%

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada, en primer lugar, a Dios, cuyo amor inquebrantable y presencia constante en mi vida han sido mi mayor fortaleza. También va dedicada a mi familia, en reconocimiento a todo el apoyo que me han brindado y al aliento incondicional para seguir adelante, especialmente a mi mamá Ylka, mi papá Javier, mi abuela Azucena Gladys, mi hermana Gabriela y mi fiel compañera Princesa. Agradezco también a mi asesor y docentes por su invaluable guía y apoyo durante este proceso. Y finalmente, mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que estuvieron ahí, brindándome el aliento necesario para no rendirme en ningún momento. Sin su presencia y apoyo, este logro no habría sido posible.



Agradecimiento

En primer lugar, quiero expresar mi profundo agradecimiento a Dios y a la Virgen María por su constante presencia en mi vida, brindándome la fortaleza imprescindible para superar cada obstáculo que se ha interpuesto en mi camino.

A mis padres, les debo un reconocimiento infinito por su apoyo incondicional, su amor inquebrantable, sus sabios consejos, su comprensión inigualable y la confianza que depositaron en mí, elementos fundamentales que me han permitido alcanzar este logro. Sin su respaldo, nada de esto habría sido posible.

A mi hermana, quiero expresar mi más sincero agradecimiento por ser mi fuente constante de ánimo, amor, fortaleza y apoyo incondicional en los momentos más difíciles. Realmente la admiro y estoy eternamente agradecida por todo lo que hace por mí.

A mi abuela Azucena Glady, quien ha estado a mi lado a lo largo de todos mis años de estudio hasta el día de hoy, brindándome su apoyo incondicional, dándome fuerza, amor y la motivación necesaria para seguir adelante. Su presencia ha sido un faro de luz en mi vida.

Agradezco profundamente a mi Asesor y a mis Docentes por ser mi guía constante, por brindarme su apoyo incondicional y por impartirme invaluable conocimientos a lo largo de mi trayectoria académica. Realmente, han dejado una huella profunda en mi corazón. Su cariño y dedicación han sido fundamentales en mi crecimiento personal y profesional. Estoy llena de gratitud por todo lo que han hecho por mí.

A mi fiel amiga de cuatro patas mi cachorrita, Princesa, le debo un agradecimiento sincero. Su amor desinteresado y sus travesuras han sido mi luz en este camino, le agradezco por acompañarme con lealtad en cada etapa de este proceso.

Agradezco de corazón a mis amigos, familiares y a todas aquellas personas que estuvieron a mi lado brindándome su apoyo incondicional cuando mi salud no estaba en su mejor momento. Su presencia y palabras de aliento fueron como un rayo de luz en los días oscuros. Siempre estaré profundamente agradecida por su cariño y apoyo inquebrantable.

Finalmente, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que me acompañaron y me dieron el impulso necesario para llevar a cabo esta tesis. Su ánimo y aliento fueron fundamentales en cada paso del camino. Sin su presencia y apoyo, este logro no habría sido posible.

Resumen

El presente proyecto tiene como objetivo realizar una revisión de avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada TAG. Para lo cual se formalizó una revisión sistemática de análisis mediante el método PRISMA, extrayéndose información más relevante, utilizándose diversos artículos científicos, tesis de pregrado y posgrado con investigaciones cualitativas y cuantitativas con máximo de 5 años de antigüedad de diferentes bases de datos como Scopus, WOS, EBSCO y Repositorios Institucionales digitales de acceso libre. Efectuándose una selección de 150 documentos, los cuales fueron examinados empleando procesos de análisis y síntesis, incluyendo los más apreciables para sustentar la investigación. El Trastorno de Ansiedad Generalizada, es una condición médica que puede afectar la vida cotidiana. El mismo se ha descrito como uno de los trastornos de ansiedad más fundamentales debido a su elevada prevalencia y comorbilidad con otros trastornos del estado de ánimo y otros trastornos de ansiedad. El tratamiento más eficaz para el TAG es la combinación de psicoterapia y farmacoterapia, que se adapta a las necesidades y características de cada paciente.

Palabras Clave: Trastorno de ansiedad generalizada, Tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Abstract

The objective of this project is to carry out a review of advances in the pharmacological and non-pharmacological treatment of GAD generalized anxiety disorder. For which a systematic review of analysis was formalized using the PRISMA method, extracting the most relevant information, using various scientific articles, undergraduate and postgraduate theses with qualitative and quantitative research with a maximum of 5 years old from different databases such as Scopus, WOS, EBSCO, and free access digital Institutional Repositories. Making a selection of 150 documents, which were examined using analysis and synthesis processes, including the most appreciable to support the investigation. Generalized Anxiety Disorder is a medical condition that can affect everyday life. It has been described as one of the most fundamental anxiety disorders due to its high prevalence and comorbidity with other mood disorders and other anxiety disorders. The most effective treatment for GAD is the combination of psychotherapy and pharmacotherapy, which is adapted to the needs and characteristics of each patient.

Keywords: Generalized anxiety disorder, Treatment pharmacological and non-pharmacological.

Lista de Abreviaturas

- OPS: Organización Panamericana de Salud
- TA: Trastornos de ansiedad
- TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada
- TP: Trastorno de pánico
- TAS: Trastorno de ansiedad social
- SAD: Trastorno de ansiedad de separación
- EESM: Estudios Epidemiológicos de Salud Mental
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
- WOS: Web of Science
- EBSCO: Elton B. Stephens Company
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- GABA: Acido gamma-aminobutírico
- 5-HT1A: Receptor 1A de 5-Hidroxitriptamina
- IMAO: Inhibidores de la monoamino oxidasa
- BZs: Benzodiazepinas
- GPC: Guía de Práctica Clínica
- RV: Realidad Virtual
- TCC: Terapia cognitivo-conductual
- AD: Antidepresivos
- ESTAD: Escala de Síntomas de los Trastornos de Ansiedad y Depresión
- DSM-5: Manual Diagnostico y estadístico de los Trastornos Mentales 5ta Edición
- TCC-T: Terapia cognitivo-conductual transdiagnóstica
- iCBT: Terapia Cognitivo Conductual entregada a través de Internet
- SOC: Standard of Care - Atención estándar
- GAD-7: Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada-7
- PCR: Proteína C-reactiva
- IL-6: Interleucina-6
- HAM-A: Escala de ansiedad de Hamilton
- CES: Estimulación electro terapéutica craneal
- CBT: Terapia cognitivo-conductual individual
- CGI-S: Clinical Global Impression – Severity - Impresión Clínica Global Severidad

- HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale
- SDS: Zung Self-Rating Depression Scale - Escala de Depresión de Zung
- SF-36: Short Form-36 Health Survey - Cuestionario de Salud SF-36
- DMU: Depresión mayor unipolar
- t-PBM: Fotobiomodulación transcraneal
- NIR: Luz infrarroja cercana
- LED: Light Emitting Diode - Diodo Emisor de Luz
- SIGH-A: Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale - Entrevista de Evaluación de la Escala de Ansiedad de Hamilton
- CGI-S: Escala de Impresiones Clínicas Globales
- FC: Factores constitucionales
- PCP: Proveedor de atención primaria
- HHA: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
- CRF: Corticotropin-Releasing Factor - Factor liberador de corticotropina
- GCR: Receptor de glucocorticoides
- NPFFR2: Receptor 2 de neuropéptido FF
- FKBP5: Proteína de unión a FK506 de 5 kDa
- ACT: Terapia de Aceptación y Compromiso
- RA: Relajación Aplicada
- ABBT: Acceptance and Commitment-Based Therapy -Terapia conductual Basada en la Aceptación y el Compromiso
- REBT: Rational Emotive Behavior Therapy- Terapia de Conducta Racional Emotiva
- SCBT: Terapia cognitivo-conductual simplificada
- COMT rs4680: Variante rs4680 que afecta al gen que codifica la enzima catecol-O- metiltransferasa
- tDCS: Estimulación transcraneal de corriente directa
- SGQR: Fórmula Shu-gan-qing-re
- OMTh: Terapia de manipulación osteopática
- BAI: Inventario de Ansiedad de Beck
- IUS: Escala de Intolerancia a la Incertidumbre
- rTMS: Estimulación magnética transcraneal repetitiva
- TRD: Depresión resistente al tratamiento
- CBD: Cannabidiol

- EMDR: Terapia de reprocesamiento y desensibilización por movimientos oculares
- MT: Atención plena
- IWRS: Sistema de Respuesta Web Interactivo
- DZXYS: Polvo Danzhi Xiaoyao
- CBT-IU: Terapia cognitivo-conductual centrada en la intolerancia a la incertidumbre
- ATC: Antidepresivos tricíclicos
- DMN: Red de Modo Predeterminado
- SN: Red de Saliencia
- SDS: Escala de Discapacidad de Sheehan
- JWZXF: Fórmula Jiu Wei Zhen Xin
- MAOA: Monoamino oxidasa A
- MAOB: Monoamino oxidasa B
- THC: Tetrahidrocannabinol
- EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva
- fMRI: Imágenes de resonancia magnética funcional
- PDD: Pacientes con trastorno depresivo persistente
- CAM: Terapias de medicina complementaria y alternativa
- ECA: Ensayos controlados aleatorios
- MET-2: Microbiota Ecological Therapy - Tratamiento terapéutico del microbioma intestinal
- EPDS: Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo
- NANDA: North American Nursing Diagnosis Association - Asociación Norteamericana de Diagnóstico de Enfermería
- NIC: Nursing Interventions Classification - Clasificación de Intervenciones de Enfermería.
- NOC: Nursing Outcomes Classification - Clasificación de Resultados de Enfermería
- CGI-I: Evaluación Global de la Mejoría Clínica
- GABA-A: Receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo A
- GABA-B: Receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo B
- SF-12: Short-Form-12 - Formulario Corto de 12 ítems
- UFC: Unidades Formadoras de Colonias
- PANSS: Escala de Síntomas Positivos y Negativos

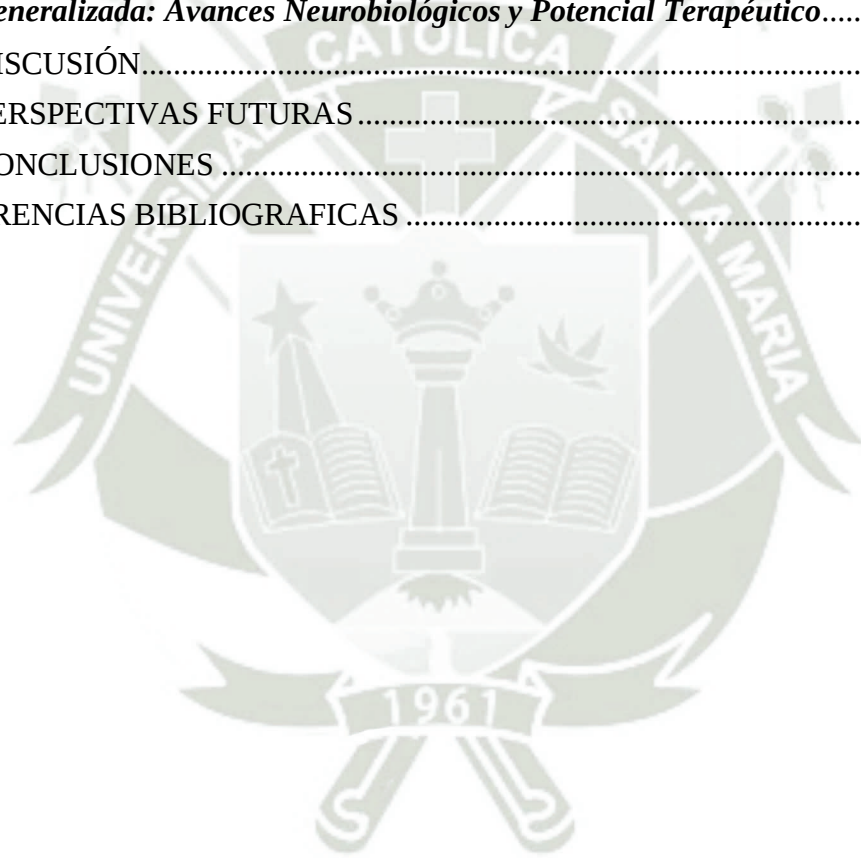
- FMZ: Flumazenil
- SSAI-6: Escala de Ansiedad del Estado del Inventario de Ansiedad de Spielberger
- DASS-21: Subescala de ansiedad del cuestionario de Estrés, Ansiedad y Depresión de 21 ítems
- JSS: Escala de Sueño de Jenkins
- SNE: Sistema nervioso entérico
- SNC: Sistema nervioso central
- APA: Asociación Americana de Psiquiatría
- TOC: Trastorno obsesivo compulsivo
- TEPT: Trastorno de estrés postraumático
- CO₂: Dióxido de carbono
- FCR: Factor de Crecimiento Regulador
- CCK: Colecistoquinina
- BLA: Células piramidales basolaterales
- PVN: Núcleo Paraventricular
- ACTH: Hormona adrenocorticotropa
- SON: Núcleo Supraóptico
- CRH: Hormona liberadora de gonadotropinas
- GHRH: Hormona liberadora de la hormona del crecimiento
- GHIF: Factor inhibidor de la hormona del crecimiento
- PIF: Factor inhibidor de la prolactina
- OXT: Oxitocina
- ADH: Hormona antidiurética
- A: Adrenalina
- NA: Noradrenalina
- MIC: Eje microbioma-intestino-cerebro
- BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
- AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
- IDO: Enzima Indolamina-2,3-dioxigenasa
- IL-1- β : Interleucina-1- β
- HPA: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- AMPA: α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato
- PKC: Proteína quinasa C

- PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinasa
- Δ 9-THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol
- Δ 8-THC: Delta-8-tetrahidrocannabinol
- CBN: Cannabinol
- AEA: Anandamida
- 2-AG: 2-Araquidonilglicerol
- SEC: Sistema endocannabinoide
- CB: Receptores cannabinoides
- CB1: Receptores cannabinoides tipo 1
- CB2: Receptores cannabinoides tipo 2
- NO: Óxido nítrico
- AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
- PKA: Proteína cinasa A
- DAG: Lipasa de diacilglicerol
- 5-HTTP:5-hidroxitriptófano
- SERT: Transportador de serotonina
- FDA: Food and Drug Administration - Administración de Alimentos y Medicamentos
- VDR: Receptores específicos de vitamina D
- MT1: Receptores de melatonina tipo 1
- MT2: Receptores de melatonina tipo 2
- EMT: Estimulación Magnética Transcraneal
- TDM: Trastorno de depresión mayor
- c-fos: Proteína c-Fos
- c-jun: Proteína c-Jun
- TIC: Tecnologías de la Información y la Comunicación
- DLPFC: Cortezas prefrontales dorsolaterales
- ECNI: Estimulación Cerebral No Invasiva
- IA: Inteligencia artificial
- ML: Aprendizaje Automático
- RA: Realidad Aumentada
- RM: Realidad Mixta

ÍNDICE DE CONTENIDO

Dedicatoria.....	4
Agradecimiento	5
Resumen	6
Abstract.....	7
Lista de Abreviaturas.....	8
ÍNDICE DE CONTENIDO	13
ÍNDICE DE TABLAS.....	15
ÍNDICE DE FIGURAS	16
1. INTRODUCCIÓN	18
2. OBJETIVOS.....	20
Objetivo general	20
Objetivos específicos	20
3. CARACTERISTICAS DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA ("METODOLOGIA")	21
3.1. Fuente de datos y estrategia de búsqueda	21
3.2. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	22
4. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	122
3.1. Elementos de la Revisión Teórica.....	122
3.2. Ansiedad.....	123
3.2.1. Tipos de ansiedad	124
3.2.2. Niveles de ansiedad	125
3.2.3. Clasificación de los trastornos de ansiedad.....	126
3.2.4. Enfoques de la Ansiedad	126
3.3. La dinámica del miedo: la cascada defensiva.....	130
3.4. Triple sistema de respuestas relacionadas con la ansiedad: cognitiva, comportamental y fisiológica	131
3.5. Trastorno de ansiedad generalizada (TAG).....	132
3.5.1 Teoría Diátesis-Estrés y TAG.....	136
3.5.2. Neuroanatomía del TAG.....	138
3.5.3. Mecanismos Neurobiológicos implicados en la Etiopatogenia del TAG	140
3.5.4. Trastorno de Ansiedad Generalizada y su Impacto en el Tálamo, Locus ceruleus, la Amígdala y el Hipotálamo.....	144
3.5.5. Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y su Relación con el Sistema Hipotálamo-Hipófisis	147

3.5.6 Simbiosis Disruptiva: La Relación entre el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y la Microbiota Intestinal	151
3.6. Tratamiento farmacológico y no farmacológico del TAG.....	163
3.6.1. Fármacos Moduladores del Sistema Glutamatérgico	167
3.6.2. Cannabis y el Sistema endocannabinoide	170
3.6.3. La Serotonina: Sistema Serotoninérgico y su Relevancia Terapéutica	178
3.6.4. Agomelatina: Agonista Melatoninérgico	187
3.6.5. Hierbas Medicinales como Alternativas en la Mitigación de la Ansiedad....	189
3.6.6 Vitaminas y Micronutrientes: Pilares Nutricionales en la Salud Mental	195
3.6.7. Estimulación Magnética Transcraneal en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: Avances Neurobiológicos y Potencial Terapéutico.....	198
5. DISCUSIÓN.....	201
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	246
7. CONCLUSIONES	261
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	263



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Documentos seleccionados para la revisión	24
Tabla 2. Diferencias entre el miedo y la ansiedad	124
Tabla 3. Criterios del Trastorno de Ansiedad Generalizada.....	134
Tabla 4. Fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad	165



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática de la literatura artículos	23
Figura 2. Representantes del enfoque conductual de la ansiedad.....	125
Figura 3. Representantes del enfoque cognitivo de la ansiedad.....	128
Figura 4. Autores más representativos del enfoque cognitivo-conductual.....	129
Figura 5. Respuesta de lucha o huida.....	130
Figura 6. Tipos de respuestas relacionadas con la ansiedad: cognitiva, comportamental y fisiológica	132
Figura 7. Teoría Diátesis-Estrés	138
Figura 8. Neuroanatomía del TAG Part 1.....	139
Figura 9. Neuroanatomía del TAG Part 2.....	139
Figura 10. Modelo Neuroanatómico de la Ansiedad.....	140
Figura 11. Trastorno de Ansiedad Generalizada y su Impacto en el Tálamo, Locus ceruleus, la Amígdala y el Hipotálamo	146
Figura 12. Representación esquemática del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal.....	150
Figura 13. Desglose de la conexión del eje Hipotálamo-Hipofisario-Suprarrenal en la Respuesta al Estrés y sus respuestas fisiológicas	151
Figura 14. Transformación de la microbiota durante el curso de la vida.....	152
Figura 15. Partes del sistema nervioso en el tubo digestivo: Plexos y Subdivisiones	153
Figura 16. Enfoque Visual de la Trama compleja de la Permeabilidad Intestinal y sus mecanismos	155
Figura 17. Vías de comunicación directas e indirectas del Eje Microbiota-Intestino cerebro	156
Figura 18. Intersección del Estrés: Impacto en los Ejes Intestino-Cerebro e Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.....	160

Figura 19. Participación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema inmunológico en la respuesta neuro inflamatoria.....	161
Figura 20. Eje Microbiota- Intestino-Cerebro: Comunicación Entre la Microbiota Intestinal y el Cerebro, Perspectivas sobre Disbiosis, Psicobióticos, Probióticos y Trasplante Fecal	163
Figura 21. Receptores de Glutamato Ionotrópicos.....	168
Figura 22. Clasificación de Cannabinoides	172
Figura 23. Tipos de receptores de Cannabinoides y su ubicación	173
Figura 24. Sistema Endocannabinoide.....	176
Figura 25. Etapas de la Biosíntesis y Degradación de la Serotonina.....	179
Figura 26. Sistema Serotoninérgico	181
Figura 27. Mecanismo de Acción de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).....	185
Figura 28. Mecanismo de Acción de Los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN).....	186
Figura 29. Mecanismo de Acción la Agomelatina.....	188
Figura 30. Estimulación Magnética Transcraneal.....	201

1. INTRODUCCIÓN

En la esfera de la salud mental, la ansiedad es una de las manifestaciones de mayor prevalencia en poblaciones de todas las latitudes. Cuando se recorre la evolución reciente de la psicología, especialmente en los últimos treinta años, se observa un notorio esfuerzo para articular la ansiedad y otros cuadros patológicos, con los contextos culturales diversos en los que viven las personas (1). La ansiedad es una reacción emocional normal ante situaciones amenazantes para el individuo. Sin embargo, cuando estas reacciones se vuelven cotidianas y perturbadoras, se deben de evaluar para identificar su connotación de ansiedad patológica.

Según la Organización Panamericana de Salud (OPS) la ansiedad es determinada como un “trastorno neurológico y subjetivo”, el cual aparece como una respuesta a circunstancias incesantes de estrés o una posible condición de alerta en la que la persona entra en un estado de defensa, en presencia de escenarios de amenaza permanente (2). Los trastornos de ansiedad (TA) son los trastornos mentales más comunes (3); además de ser la sexta causa de discapacidad laboral a nivel global en el mundo. Las personas con trastornos de ansiedad generalizada tienden a sufrir una preocupación excesiva y persistente acerca de varios eventos rutinarios que está presente en al menos seis meses afectando su vida diaria.

Los TA, son patologías mentales frecuentes, que a menudo acarrearán sufrimiento y discapacidad, actúan como una carga significativa en los entornos sociales y económicos. Se presentan con mayor incidencia en las mujeres (7.7%) que en los hombres (3,6%), esto según la Organización Mundial de la Salud (1,4).

En 2019, 301 millones de personas sobrellevaban un trastorno de ansiedad, entre ellos 58 millones de niños y adolescentes (5). Dichos trastornos se caracterizan por un miedo y una preocupación excesiva y por trastornos del comportamiento conexos. Los síntomas son lo suficientemente graves como para provocar angustia o una discapacidad funcional importante. Existen diferentes tipos de trastornos: trastorno de ansiedad generalizada (TAG) (caracterizado por una preocupación excesiva), trastorno de pánico (TP) (que se caracteriza por ataques de pánico), trastorno de ansiedad social (TAS) (que se caracteriza por la presencia de miedo y preocupación excesiva en situaciones sociales), trastorno de ansiedad de separación (SAD) (que es el miedo excesivo o la ansiedad ante la separación de aquellos individuos con quienes la persona tiene un vínculo emocional profundo), entre otros. El

tratamiento psicológico resulta eficaz, y dependiendo de la edad y la gravedad, también se puede considerar la medicación (6,7).

El TAG, es una condición médica que puede afectar la vida cotidiana. El mismo se ha descrito como uno de los trastornos de ansiedad más relevante debido a su elevada prevalencia y comorbilidad con otros trastornos del estado de ánimo y otros trastornos de ansiedad (8) y es un motivo de consulta habitual en atención primaria. Además, el TAG interfiere de manera significativa en la vida personal, laboral, social y familiar de quien lo padece. Entre sus efectos negativos, están los siguientes: Estado de ánimo deprimido, mayor probabilidad de ideación e intentos suicidas, problemas interpersonales y familiares, baja satisfacción marital, mayor riesgo de separación o divorcio, falta de amigos íntimos, peor rendimiento laboral, mayor probabilidad de problemas médicos (p. ej.: problemas cardíacos, dolor de cabeza, colon irritable) y mayor empleo de servicios médicos y medicación (benzodiacepinas, antidepresivos, hipnóticos) para controlar sus síntomas. El TAG supone un uso elevado de recursos sanitarios y un alto coste para la sociedad (9).

Son muchas las investigaciones científicas sobre los Trastornos de Ansiedad. Algunas de estas investigaciones estudian los efectos que estos trastornos tienen en las personas, otras se centran en conocer el origen de estos y en algunos casos la investigación va más allá de un nivel teórico, ya que también trata de resolver problemas relacionados con las posibles alternativas farmacológicas y no farmacológicas para su tratamiento. En tal sentido, dentro de las opciones terapéuticas para el abordar el trastorno de ansiedad se tiene, entre otras, el empleo de psicofármacos, estimulación cerebral, psicoterapias (8–11). Asimismo, la utilización de cannabis por su efecto ansiolítico y la regulación de diversos procesos neuroendocrinos (12,13) y modulación de la microbiota (14).

En cuanto a los estudios formalizados en el contexto peruano, los datos Epidemiológicos de Salud Mental (EESM) 2018, dan cuenta que, anualmente en promedio, el 20,7% de la población mayor de 12 años sobrelleva cierto tipo de desorden mental. Con relación a las prevalencias anualizadas por encima del promedio se localizan las poblaciones de Ayacucho, Puerto Maldonado, Iquitos, Tumbes, Puno y Pucallpa y en las zonas rurales del país descubrieron que dicha prevalencia está alrededor de 10,4%, concurriendo la mayor tendencia en la zona rural de la región Lima. Ante esta situación, es importante la intervención de los profesionales de la salud mental, a los cuales habitualmente se les obstaculiza su labor, producto de la gran demanda de atención; por lo que se evalúan diversas estrategias para garantizar el cuidado de la población afectada, con estrategias como la

terapia grupal, uso de aplicaciones móviles, internet, entre otras para dar cobertura en salud a diversas personas, y con las cuales se ha demostrado su utilidad para reducir los síntomas de trastornos como la ansiedad; es por ello que esta investigación se hace con el propósito de revisar y resumir de forma sistemática la evidencia en cuanto a los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada que como ya se ha señalado es un problema de salud pública que afecta a un número elevado de personas impactando considerablemente en su calidad de vida.

En esta tesis se llevó a cabo una revisión sistemática bajo la metodología PRISMA con el objetivo de identificar los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada. Para lograr esto, se desarrolló una revisión exhaustiva de la literatura con el propósito de identificar los aspectos relevantes y sintetizar los principales resultados de la investigación en este campo. Para tal fin, se utilizó como fuentes de información tesis de pregrado y posgrado disponibles en repositorios institucionales además de artículos científicos, tanto cualitativos como cuantitativos, indexados en bases de datos confiables. El objetivo final de esta revisión fue mejorar la comprensión y el abordaje del trastorno de ansiedad generalizada en la práctica clínica, identificando las terapias más eficaces y las áreas de investigación futuras en este campo.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los aspectos relevantes acerca de los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada.

Objetivos específicos

Desarrollar una revisión sistemática de la literatura acerca de los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada.

Identificar los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada.

Sintetizar los principales resultados de los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada.

Contrastar al tratamiento farmacológico convencional y los avances del tratamiento no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada

3. CARACTERISTICAS DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA (“METODOLOGIA”)

3.1. Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Para recabar la información se formalizó una revisión sistemática bajo la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (15), herramienta de información preferida para las observaciones sistemáticas y los meta-análisis con el propósito de optimar la indagación y estructuración de las tesis y artículos científicos en concordancia con las directrices de selección empleadas.

Para la búsqueda de los artículos y tesis se emplearon criterios de inclusión como el año. Publicados entre 2018 y 2023, palabras claves como: Ansiedad, Trastorno de ansiedad generalizada TAG, Tratamiento farmacológico, Tratamiento no farmacológico. Tomando en cuenta los Descriptores en Ciencias de la salud DeCS y el tipo estudio de cada documento. Para la identificación de artículos y Tesis se usaron las bases de datos como Scopus, WOS, EBSCO, Scielo y Repositorios Institucionales. De esta revisión se concluyen las siguientes palabras claves / keywords:

- En español: “Ansiedad”, “Trastorno de ansiedad generalizada TAG”, “Tratamiento farmacológico del TAG”, “Tratamiento no farmacológico del TAG”.
- En inglés: “Anxiety”, “Generalized anxiety disorder GAD,” “Pharmacological treatment of GAD,” “Non-pharmacological treatment of GAD.”

Para la selección de documentos se adelantó un tamizaje recurriendo al Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación, el cual instituye 4 clases: alta, moderada, baja y muy baja, suprimiendo para esta pesquisa los de baja y muy baja categoría (16). Igualmente, se efectuó un procedimiento de filtración a los documentos, para localizar y prescindir de los duplicados.

Inmediatamente, se realizó una selección de 150 documentos, aceptando la exclusión de 20 que no presentaban asociación suficiente con la temática en estudio, teniendo 130 con viable elección y excluyendo 13 que abordaban otra temática o por metodología no adecuada. Dejando 117 documentos siendo 6 excluidos por ausencia del texto completo. Por ello

finalmente se incluyeron 111 documentos para el análisis y ejecución de la tesis.

3.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión

- Artículos científicos de revistas indexadas y tesis de repositorios institucionales en inglés o español, que aborden la temática durante los últimos 5 años (2018 - 2023).

Criterios de exclusión

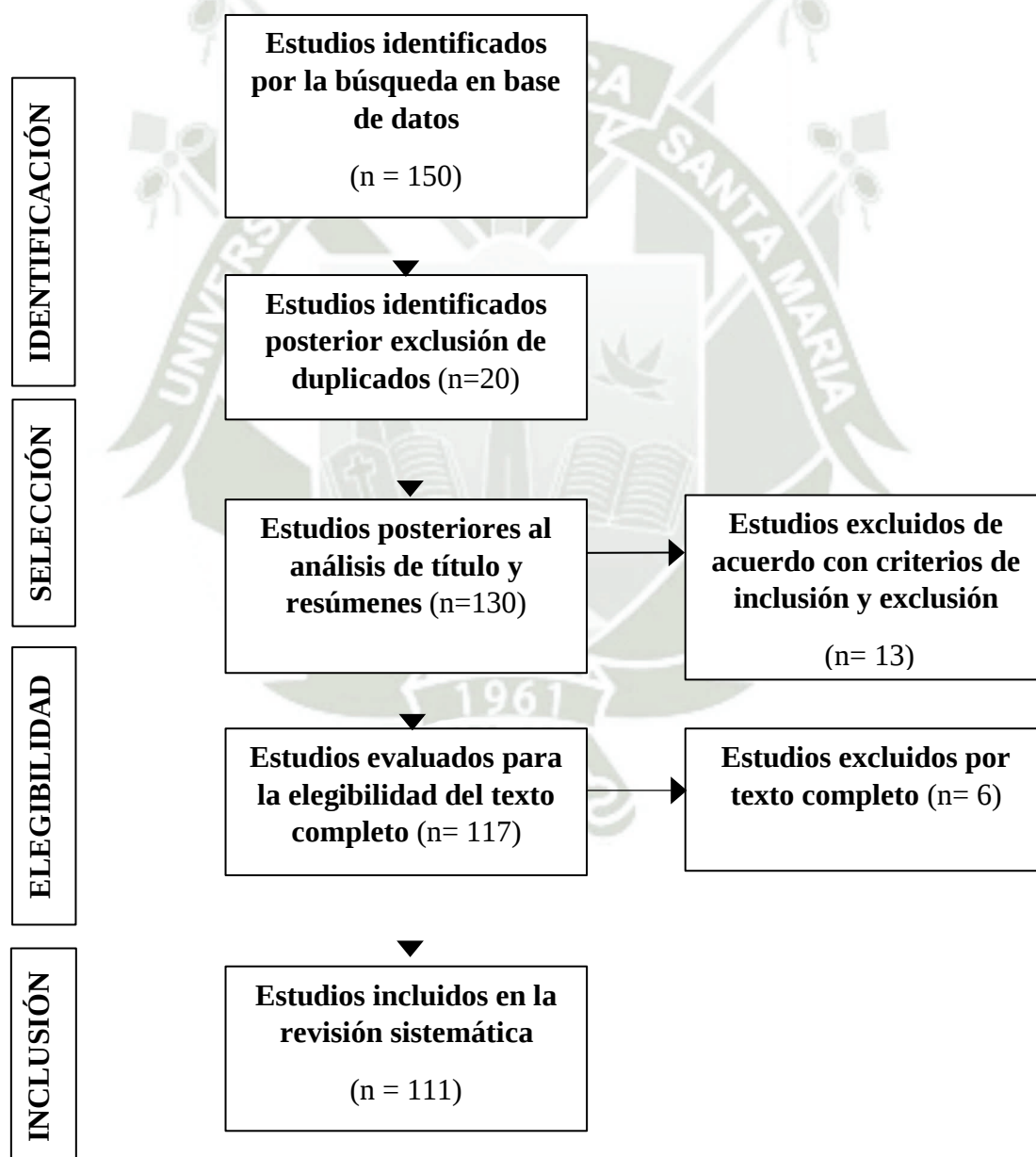
- Artículos que no muestren ser de una fuente confiable.
- Artículos o tesis sin una metodología clara o fuera del período señalado.

Posterior al empleo de los elementos metodológicos, se identificaron 111 publicaciones que abordan los tratamientos actuales para el TAG, los artículos identificados incluyen divulgaciones dentro de los últimos 5 años, (2018-2023), se utilizó como fuente, artículos científicos actuales, tanto cualitativos como cuantitativos, de las revistas científicas indexadas en Scopus, WOS, EBSCO y tesis de pregrado y postgrado las mismas fueron identificadas en el repositorio de acceso libre.

En la Figura 2, se muestra el proceso que se ha llevado a cabo para la búsqueda y selección de los resultados, aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente.

Figura 1.

Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática de la literatura e inclusión de los artículos



Se recurrió al análisis de contenido para representar el encuadre de adelantos científicos afines a la temática. Por lo tanto, queda claro que el análisis de este material teórico se llevó a cabo mediante una crítica exhaustiva de las fuentes examinadas durante la investigación. (17). Se inició con el compendio de revistas científicas para obtener los artículos a examinar. Las cuales constituyen la muestra final del estudio.

Tabla 1.

Documentos seleccionados para la revisión

Nro.	Título	Revista/ Repositorio	Autor(es)	Año	Resumen y Conclusiones
1	“Pharmacotherapy Expert Opinion on generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review”	Expert Opinion on Pharmacotherapy	(18)	2018	Este artículo revisa exhaustivamente las opciones de tratamiento farmacológico para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), abordando diversas clases de medicamentos. Se destacan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de serotonina y norepinefrina (ISRN) como tratamientos de primera línea, debido a su capacidad para elevar los niveles de neurotransmisores que regulan el estado de ánimo y la ansiedad en el cerebro. También se mencionan benzodiazepinas, con precaución por riesgo de

dependencia y sedación a través de la potenciación del neurotransmisor inhibitor GABA. Se exploran otros agentes como la bupiriona, antihistamínicos, estabilizadores del estado de ánimo y pregabalina, aunque su eficacia en el TAG es limitada. Se describen mecanismos de acción específicos, como la actividad agonista parcial de serotonina 5-HT_{1A} de la bupiriona. Se abordan antipsicóticos de segunda generación como la olanzapina y la quetiapina, influyendo en la modulación de neurotransmisores clave en la ansiedad. Se examinan antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y la clomipramina, que aumentan la serotonina y norepinefrina. El artículo también explora los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), que incrementan la disponibilidad de neurotransmisores clave. Además, se analiza la agomelatina, un antidepresivo con acción dual en receptores de melatonina y serotonina. Se menciona la guanfacina para regular la actividad noradrenérgica y reducir ansiedad. Se considera el aceite de lavanda, asociado con

					propiedades relajantes y ansiolíticas. Sin embargo, el cava no es recomendado debido a preocupaciones de seguridad por daño hepático.
2	“Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review”	Expert Opinion on Pharmacotherapy	(19)	2018	Este estudio comparativo analiza la eficacia de benzodiazepinas (BZs), antidepresivos serotoninérgicos selectivos (ISRS) y antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos (ISRN) en adultos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los hallazgos muestran que las tres clases de medicamentos son moderadamente efectivas en el tratamiento del TAG, siendo las BZ las más efectivas. Las BZ reducen la excitación neuronal y la ansiedad al activar el GABA. Los ISRS aumentan la serotonina, lo que controla la ansiedad y el estado de ánimo. Los ISRN afectan serotonina y noradrenalina. La elección del tratamiento debe considerar las características individuales y riesgos-beneficios de cada opción.
3	“Implicación de usuarios diagnosticados de Trastorno de Ansiedad	Universitas Psychologica	(20)	2018	Este artículo destaca la participación esencial de pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en la creación de una Guía de

	Generalizada en la elaboración de una guía de práctica clínica”				Práctica Clínica (GPC) a través de metodología cualitativa. Sus perspectivas se incorporaron a recomendaciones basadas en evidencia en la GPC para mejorar la adhesión a las pautas y resultados del tratamiento. Aunque los pacientes preferían terapias psicológicas sobre farmacológicas, se señaló la limitada accesibilidad a opciones psicológicas en sistemas de salud públicos. La evaluación de preferencias se hizo mediante grupos de enfoque y entrevistas en profundidad, ofreciendo una comprensión integral para diseñar terapias centradas en el paciente
4	“Um programa de intervenção para transtorno de ansiedade social com o uso da realidade virtual”	Temas en Psicología	(21)	2018	Este estudio destaca el valioso potencial terapéutico que ofrece la realidad virtual (RV) en el tratamiento del trastorno de ansiedad social. Se llevó a cabo un programa de intervención que incorporó la exposición a situaciones de RV diseñadas para simular interacciones sociales. Los resultados revelaron que esta terapia de RV indujo la aparición de ansiedad y una sensación de inmersión, lo que en última instancia condujo a una reducción significativa de la ansiedad al

				finalizar el tratamiento. En comparación con la terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia de RV demostró ser más eficaz en la disminución del miedo a la evaluación negativa, el rendimiento verbal, la ansiedad general y la depresión. Para evaluar estos cambios, se utilizaron diversos instrumentos de evaluación, como el Inventario de Sensación de Presencia y la Escala de Unidades Subjetivas de Angustia, además de registros de comportamiento. Además, se empleó un dispositivo de biofeedback de respuesta de la piel galvánica para medir las respuestas fisiológicas durante la intervención con RV, en un esfuerzo por comprender aún más la dinámica de los síntomas de ansiedad social y la sensación de presencia
5	“Los beneficios de las terapias basadas en Mindfulness para el trastorno de ansiedad generalizada en adolescentes de Latino américa”	Repositorio Universidad Católica de Pereira	(22)	2018 Este artículo revisa los beneficios de las terapias basadas en Mindfulness en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adolescentes de Latinoamérica y España. Se encontró que el Mindfulness puede ser eficaz para regular conductas, emociones y cogniciones relacionadas con la

				ansiedad, reduciendo síntomas de ansiedad, estrés y depresión, mejorando la autoestima y habilidades sociales, y promoviendo la regulación emocional y el afrontamiento. Además, se ha observado que el Mindfulness puede ayudar a aumentar la capacidad de observar las experiencias internas y a identificar las señales corporales relacionadas con la ansiedad. Estudios respaldan la relación entre Mindfulness y reducción de ansiedad, tanto a nivel fisiológico como emocional, enfatizando su valor en la mejora del bienestar.
6	“Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance”	Phytotherapy research	(23)	2018 La ansiedad y la depresión son frecuentes entre los pacientes con cáncer, con un impacto negativo significativo. Dentro de este estudio se mencionan varias hierbas medicinales que se cree podrían tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Estas hierbas incluyen el cohosh negro, la manzanilla, el sauzgatillo, la lavanda, la pasiflora y el azafrán parecen útiles para mitigar la ansiedad o la depresión con perfiles favorables de riesgo-beneficio en comparación con los

					tratamientos estándar. Estos pueden beneficiar a los pacientes con cáncer al minimizar la carga de medicación y los efectos secundarios que la acompañan
7	“Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines”	Expert opinion on drug safety,	(24)	2018	Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y las benzodiazepinas se encuentran entre los medicamentos recetados con más frecuencia. Las benzodiazepinas presentan un inicio de acción rápido, pero puede causar síntomas de abstinencia, tolerancia y dependencia. Por lo tanto, una práctica relativamente común es combinar ISRS con benzodiazepinas para proporcionar una eficacia clínica más rápida y potencialmente aditiva. Esto indica que un enfoque inicial que combine ambos tratamientos, seguido de una disminución gradual de la administración de benzodiazepinas después de algunas semanas, podría brindar ventajas tempranas al mismo tiempo que se disminuyen los posibles efectos negativos a largo plazo relacionados con el uso prolongado de benzodiazepinas.

8	“Efectividad de la terapia floral de Bach asociada al tratamiento farmacológico frente al tratamiento farmacológico solo en pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada”	Acta Médica Orreguiana Hampi Runa	(25)	2019	El propósito del estudio fue examinar la eficacia de la terapia floral de Bach cuando se administra junto con el tratamiento farmacológico, en contraste con el tratamiento solo a pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Los resultados revelaron que la terapia floral de Bach asociada al tratamiento farmacológico es más efectiva frente al tratamiento farmacológico solo en pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada
9	“Benzodiazepines in anxiety disorders: Reassessment of usefulness and safety”	The World Journal of Biological Psychiatry	(26)	2019	Las benzodiazepinas (BZ) han jugado un papel central en el tratamiento de la ansiedad desde la década de 1960, pero con el advenimiento de los nuevos antidepresivos (AD) en la década de 1990, se recomienda el uso a corto plazo de benzodiazepinas (BZ) y se prefieren los antidepresivos (AD) para el tratamiento a largo plazo. A pesar de esto, las BZs aún son recetadas ampliamente. Hubo debates sobre su eficacia y seguridad, pero la evidencia mostró resultados mixtos. Mientras que los ADs ganaron prominencia, las BZs

					siguen siendo consideradas en ciertos casos todavía.
10	“Sentido de coherencia y fobia social: un estudio descriptivo”	International Journal of Developmental and Educational Psychology	(27)	2019	El artículo plantea que, debido a los resultados obtenidos y la relación entre el sentido de coherencia y la ansiedad social en pacientes con fobia social, sería útil introducir herramientas de psicoterapia basadas en el concepto del sentido de coherencia debido a que su práctica podría ser una forma efectiva de abordar y tratar los problemas de salud mental relacionados con la ansiedad.
11	“Detección automática de ansiedad: Una revisión sistemática del trastorno de ansiedad generalizada”	ResearchGate	(28)	2019	En este artículo, se examina el potencial de la tecnología, incluyendo sensores y dispositivos vestibles, para desempeñar un papel significativo en la detección y el tratamiento de la ansiedad, lo que podría tener un impacto positivo en la calidad de vida de las personas que sufren de este trastorno. Se plantea la viabilidad de utilizar técnicas computacionales para identificar la ansiedad generalizada, abogando por una consideración holística que incluya tanto los aspectos tecnológicos como los

					psicológicos en el abordaje de este problema. Además, el artículo menciona enfoques híbridos como la combinación de juegos físicos con aplicaciones móviles o la integración de videojuegos con dispositivos vestibles, lo que subraya la diversidad de estrategias que podrían emplearse en este contexto.
12	“Escala de Síntomas de los Trastornos de Ansiedad y Depresión (ESTAD): Datos preliminares sobre su estructura factorial y sus propiedades psicométricas”	Revista De Psicopatología Y Psicología Clínica,	(3)	2019	Este artículo introduce la Escala de Síntomas de los Trastornos de Ansiedad y Depresión (ESTAD), un cuestionario basado en el DSM-5. La ESTAD demostró confiabilidad, validez y utilidad clínica. Aunque se observaron correlaciones significativas entre los síntomas de ansiedad generalizada y depresión, lo cual es coherente con las últimas propuestas sobre el modelo tripartito de la afectividad, la ansiedad y la depresión, por otra parte, el estudio destaca la efectividad de la terapia cognitivo-conductual transdiagnóstica (TCC-T) para tratar estos síntomas en adultos y jóvenes.
13	“Systematic review and meta-analysis: Dose-	Depress Anxiety	(29)	2019	El análisis reveló que tanto los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

	response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders”				como los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) son eficaces en la terapia de los trastornos de ansiedad, observándose un mayor beneficio con dosis más altas de ISRS. Por el contrario, el aumento de las dosis de IRSN no demostró el mismo nivel de beneficio.
14	“Internet-Delivered Cognitive Behavioural Therapy for Major Depression and Anxiety Disorders: A Health Technology Assessment”	Ont Health Technol Assess Ser.	(30)	2019	Este artículo muestra los resultados de una evaluación de tecnología de salud sobre la Terapia Cognitivo Conductual entregada a través de Internet (iCBT) para trastornos de depresión mayor y trastornos de ansiedad. La iCBT es una forma estructurada de terapia que se ofrece en línea y puede ser guiada por profesionales de la salud o no guiada. El estudio analizó la efectividad clínica y económica de la iCBT en comparación con otros tratamientos, como la terapia presencial y el tratamiento estándar. Los resultados mostraron que la iCBT guiada tuvo un efecto significativo en la mejora de los síntomas de depresión mayor y trastornos de ansiedad en comparación de los otros. Además, se encontró que la iCBT representó una opción

					económica en términos de relación costo-efectividad. Se sugiere que la iCBT guiada podría ofrecerse como un tratamiento inicial para adultos con depresión mayor o trastornos de ansiedad de leve a moderada intensidad.
15	“Neuropsychology of generalized anxiety disorders: A systematic review”	Revista de Neurologia	(31)	2019	En el estudio, se examinó la influencia de la terapia psicoterapéutica en adultos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados mostraron que la terapia psicoterapéutica puede mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con TAG, lo que sugiere un efecto positivo en la superación de deficiencias cognitivas en áreas como atención, memoria, toma de decisiones y cognición social. Por otra parte debido a las consecuencias clínicas y funcionales de los síntomas cognitivos en estos pacientes, se necesitan futuros estudios que permitan un mejor conocimiento en este campo con variables de control que eventualmente podrían modificar la asociación entre los síntomas cognitivos y el TAG, como el tratamiento farmacológico y la depresión comórbida; centrándose en la

					prueba neuropsicológica específica ; y evaluando el efecto del tratamiento farmacológico y psicológico sobre los síntomas cognitivos en estos pacientes.
16	“Modelos cognitivo-conductuales del Trastorno de Ansiedad Generalizada”	Revista de Psicología	(32)	2019	Este artículo revisa diferentes modelos cognitivo-conductuales del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Concluyendo en la necesidad del desarrollo colaborativo de modelos psicopatológicos de comprensión y estrategias clínicas que permitan aliviar el padecimiento de las personas afectadas.
17	“Novel pharmacological Ther targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders”	Pharmacol Ther	(33)	2019	En este artículo se discute sobre la investigación de nuevos fármacos candidatos prometedores actualmente en desarrollo clínico para el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo o el trastorno de estrés postraumático incluyen ketamina, riluzol, xenón con una acción farmacológica común de modulación de la neurotransmisión glutamatergica, así como el neuroesteroide aloradina cuya acción implica la modulación de los receptores de

					neuroesteroides en el cerebro.
18	“Therapeutic strategies for social anxiety disorder: where are we now?”	Expert Review of Neurotherapeutics	(34)	2019	Este artículo proporciona una revisión exhaustiva de las estrategias terapéuticas para el trastorno de ansiedad. Se discute el enfoque clásico de la terapia cognitivo-conductual (TCC), así como desarrollos más recientes, terapia entregada a través de internet, exposición en realidad virtual y modificación de sesgos cognitivos. El artículo también explora el uso de la farmacoterapia, particularmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), en el tratamiento del TAS. Estos medicamentos funcionan al aumentar los niveles de serotonina y, en el caso de los IRSN, también de norepinefrina en el cerebro, lo que ayuda a regular el estado de ánimo y reducir los síntomas de ansiedad. Los estudios han encontrado que los ISRS, como sertralina y fluoxetina, y los IRSN, como venlafaxina, pueden ser eficaces en el tratamiento, aunque la dosis y la duración del tratamiento

					pueden variar.
19	“Vitamin D supplementation ameliorates severity of generalized anxiety disorder (GAD)”	Metab Brain Dis	(35)	2019	Este estudio examinó los efectos de la suplementación con vitamina D sobre la gravedad del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y biomarcadores neuroquímicos como la serotonina, la neopterinina y la quinurenina. Treinta pacientes diagnosticados con GAD y deficiencia de vitamina D fueron divididos en dos grupos. Un grupo recibió atención estándar (SOC) más 50 000 UI de vitamina D (una vez por semana) durante 3 meses, y el otro grupo recibió SOC solo. Se midieron los niveles séricos de vitamina D, serotonina, neopterinina y quinurenina. Se utilizó la Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7) para medir la gravedad de los síntomas en ambos grupos. El grupo tratado con vitamina D mostró una mejora significativa en las puntuaciones de GAD en comparación con el grupo que no recibió vitamina D. Además, los niveles de serotonina en suero aumentaron significativamente y los niveles de neopterinina disminuyeron en el grupo tratado con vitamina D. Por el contrario,

					no se detectaron diferencias significativas en las concentraciones de quinurenina. La suplementación con vitamina D mejoró la gravedad de los síntomas de GAD al aumentar los niveles de serotonina y disminuir los niveles de neopterinina en pacientes con GAD. Se ha enfatizado la necesidad de grandes estudios controlados con placebo para validar la utilidad terapéutica de la vitamina D para mejorar el manejo del TAG.
20	“Comparative efficacy and acceptability of first-line drugs for the acute treatment of generalized anxiety disorder in adults: A network meta-analysis”	Journal of psychiatric research	(36)	2019	Este estudio realizó un análisis de red para comparar la eficacia y aceptabilidad de diferentes medicamentos de primera línea para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos. Se evaluaron datos de estudios controlados con placebo y estudios comparativos entre medicamentos, y aunque la mayoría de los fármacos demostraron ser más efectivos que el placebo en términos de eficacia, no se observó una mejora en la aceptabilidad, por otra parte, se encontró que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y

				noradrenalina y algunas benzodiazepinas son opciones viables para el tratamiento del TAG. Específicamente, escitalopram y duloxetine mostraron un mejor eficacia, mientras que la vortioxetina mostro una mejor aceptabilidad. En resumen, estos hallazgos resaltan la diversidad de opciones de tratamiento para el TAG y la importancia de considerar la eficacia y la tolerabilidad al tomar decisiones de tratamiento.
21	“Effects of SSRIs on peripheral inflammatory and cytokines immunity patients with Generalized Anxiety Disorder”	Brain, behavior, and immunity	(37)	2019 Este estudio evaluó los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) sobre los niveles de citocinas inflamatorias periféricas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en su primer episodio. Cuarenta y dos pacientes tratados con escitalopram o sertralina durante 12 semanas tuvieron reducciones significativas en los niveles de ansiedad y citoquinas inflamatorias. Además, se encontró una correlación entre las mejoras en la ansiedad y los cambios en las citocinas. Se observó que los niveles iniciales de citocinas como la proteína C-

					reactiva (PCR) y la IL-6 predijeron la respuesta al tratamiento. Estos resultados sugieren efectos antiinflamatorios agudos moderados de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el TAG y sugieren que estos efectos antiinflamatorios pueden ser la base de los efectos ansiolíticos de los ISRS. Asimismo, se plantea la capacidad predictiva de los niveles iniciales de PCR e IL-6 en la respuesta al tratamiento, aunque se requieren ensayos controlados aleatorios para confirmar estos hallazgos.
22	“Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis”	The Lancet	(38)	2019	En este estudio se realizó una revisión sistemática y un análisis de red en ensayos aleatorios que evaluaron diferentes medicamentos en comparación con placebo o control activo. Se incluyeron 89 estudios con un total de 25,441 pacientes asignados a 22 fármacos activos diferentes o placebo. Se encontró que fármacos como duloxetina, pregabalina, venlafaxina y escitalopram mostraron una mayor eficacia en la reducción de los síntomas de ansiedad en comparación con placebo, y

				también fueron aceptables en términos de tolerabilidad. Otros fármacos como mirtazapina, sertralina, fluoxetina, buspirona y agomelatina también fueron eficaces y bien tolerados en su mayoría, pero los resultados se vieron limitados por el tamaño pequeño de las muestras. Quetiapina tuvo el mayor efecto en la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A), pero su tolerabilidad fue deficiente. Además, se observó que los benzodiazepinas y la paroxetina fueron efectivos, pero mal tolerados en comparación con placebo.
23	“Clinical effectiveness and cost minimisation model of Alpha-Stim cranial electrotherapy stimulation in treatment seeking patients with moderate to severe generalised anxiety disorder”	J Affect Disord	(39)	2019 Este estudio investiga la eficacia de la estimulación electroterapéutica craneal (CES) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) que no responden al tratamiento psicológico de baja intensidad. Se demostró que la CES reduce los síntomas del TAG y disminuye la necesidad de terapia cognitivo-conductual individual (CBT). Los resultados principales se midieron a las 12 y 24 semanas, mostrando que la CES podría ser una opción beneficiosa. Los participantes en

					el estudio recibieron 6-12 semanas diarias de tratamiento con CES Alpha Stim logrando remisión y mejoría en los síntomas. Es por ello que se considera que la CES Alpha-Stim parece ser una alternativa prometedora para el TAG y a su vez una propuesta innovadora que permite el ahorro de costes sanitarios.
24	“L-theanine in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial”	Journal of Psychiatric Research	(40)	2019	Este estudio investigó la eficacia de la L-teanina, un aminoácido no proteico derivado de las hojas de té, como terapia complementaria para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). En el estudio participaron cuarenta y seis pacientes con trastorno de ansiedad generalizada que no respondían al tratamiento antidepresivo actual. Los participantes recibieron L-teanina o un placebo durante 8 semanas y se evaluaron los resultados en cuanto la ansiedad, la calidad del sueño y los resultados cognitivos. Los resultados mostraron que L-teanina no superó al placebo en la reducción de la ansiedad o la gravedad del insomnio. Sin embargo, los participantes que recibieron L-teanina informaron una mayor satisfacción con el

					sueño en comparación con el placebo. No se observaron efectos cognitivos significativos. El estudio sugiere que se necesita más investigación para investigar el posible uso de L-teanina en los trastornos del sueño.
25	“Efficacy of vortioxetine in working patients with generalized anxiety disorder”	CNS spectrums	(41)	2019	Este estudio evaluó la efectividad del antidepresivo vortioxetina en individuos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) que trabajan y/o estudian. Los resultados mostraron que la vortioxetina tuvo un impacto positivo general sobre los síntomas de ansiedad, el funcionamiento y la calidad de vida de los pacientes con TAG que trabajan, en comparación con aquellos con TAG en general. Además, los pacientes que trabajaron y recibieron vortioxetina presentaron menos riesgo de recaída en comparación con los tratados con placebo. El estudio evaluó la eficacia de vortioxetina en pacientes laborales con TAG, observando mejoras significativas en medidas como HAM-A, CGI-S, HAD, SDS y SF-36. También se ha demostrado que la vortioxetina es

					eficaz para prevenir la recurrencia del TAG.
26	“Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials”	Phytotherapy research: PTR	(42)	2019	El estudio encontró que la manzanilla tiene un efecto positivo significativo en la reducción de la ansiedad, así como mejora de la calidad del sueño. En cuanto a la ansiedad, se observaron mejoras en los síntomas de ansiedad generalizada tras 2 y 4 semanas de tratamiento con manzanilla. Respecto al insomnio, aunque sólo se encontró un estudio que evaluó el efecto de la manzanilla sobre la gravedad del insomnio, no se encontraron cambios significativos. Sin embargo, en términos de calidad del sueño, se observaron mejoras significativas después del uso de manzanilla. Es importante destacar que los efectos secundarios asociados con el uso de manzanilla rara vez se han informado y han sido leves. Esto demuestra que el uso de manzanilla es relativamente seguro. A pesar de estos resultados alentadores, se necesitan más estudios de alta calidad para confirmar la eficacia de la manzanilla en el tratamiento de la ansiedad, el trastorno de

					ansiedad generalizada, el insomnio y la calidad del sueño.
27	“Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression With an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study”	Pharmacopsychiatry	(43)	2019	Este estudio investigó la eficacia de agregar pregabalina como tratamiento complementario para pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y depresión mayor unipolar (DMU) que no respondieron bien al escitalopram. El estudio encontró que no hubo diferencias significativas en ninguno de los resultados entre los de los grupos de pregabalina y placebo en las tasas de respuesta y remisión. También se exploraron los efectos de la pregabalina en la función autonómica y no se encontró un efecto significativo. El estudio concluyó que no respalda agregar pregabalina al tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada y la depresión mayor unipolar ya que puede no ser útil debido a la tasa de abandono y los posibles efectos adversos.
28	“Transcranial Photobiomodulation with Near-Infrared Light for Generalized Anxiety Disorder: A Pilot Study”	Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery	(44)	2019	Este estudio piloto investigó los efectos ansiolíticos de la fotobiomodulación transcraneal (t-PBM) con luz infrarroja cercana (NIR) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

	A Pilot Study”				(TAG). Quince participantes con TAG completaron un estudio abierto de 8 semanas en el que se autoadministraron t-PBM diariamente durante 20 minutos usando un dispositivo con luces LED en la frente. Los resultados mostraron que, desde el inicio hasta la finalización del estudio, las puntuaciones totales de la Escala de Ansiedad de Hamilton (SIGH-A) y la Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI-S) disminuyeron significativamente. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves y transitorios. El estudio sugiere que la t-PBM con NIR podría ser un tratamiento alternativo prometedor para el TAG, aunque se requieren estudios controlados más grandes y rigurosos para confirmar estos hallazgos y evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo.
29	“Generalized Anxiety Disorder (GAD) Treated with Five Element Acupuncture: A Case Report”	SSRN Electronic Journal	(45)	2019	Este informe de caso discute el uso de la acupuntura de los Cinco Elementos como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El caso es de una paciente mujer de mediana edad, que buscó tratamiento de acupuntura con el objetivo de

				dejar de tomar su medicación para la ansiedad. Comenzó los tratamientos de acupuntura en septiembre de 2018. Esta paciente fue tratada de manera consistente en sus factores constitucionales (FC) y encontró una disminución constante en su ansiedad, hasta el punto en que su proveedor de atención primaria (PCP) acordó suspender su medicación para la ansiedad. El informe de caso sugiere que la acupuntura de los Cinco Elementos puede ser un enfoque integrador efectivo para tratar el TAG, pero se necesita más investigación para corroborar su eficacia.
30	“Cannabis useJ behaviors andRes prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users”	Psychiatr (46)	2019	El estudio examina el uso de cannabis medicinal para tratar síntomas de ansiedad en usuarios canadienses. Se aplicó una encuesta en línea a usuarios autorizados de cannabis medicinal, de los cuales el 43.7% utilizaba cannabis para tratar la ansiedad. Se encontró que la mayoría reportó mejoras en sus síntomas de ansiedad, pero también se observaron síntomas de ansiedad y depresión en niveles moderados. Casi la mitad de los encuestados (49%) informó haber

					reemplazado algún tipo de medicación prescrita especialmente antidepresivos con cannabis medicinal y la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión se asoció positivamente con la cantidad de cannabis utilizado al día. Aunque la mayoría percibió mejoría en sus síntomas con el uso de cannabis medicinal, el estudio destaca la necesidad de más investigaciones para comprender el uso del cannabis en el tratamiento de condiciones de salud mental.
31	“Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey”	Psychiatry research	(47)	2020	El estudio evaluó el impacto de la pandemia de COVID-19 en la salud mental de la población china a través de una encuesta en línea, revelando una alta prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada (TAG), síntomas depresivos y baja calidad del sueño durante el brote. Se observó que hubo una significativa carga de salud mental en la población durante el curso de la pandemia, afectando especialmente a los jóvenes, aquellos que se obsesionaban con el brote y los trabajadores de la salud. Estos resultados subrayan la necesidad de abordar los efectos psicológicos de las pandemias y

					proporcionan información crucial para futuras intervenciones en salud mental en situaciones similares.
32	“Utilidad terapéutica de la modulación farmacológica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en el tratamiento de los trastornos afectivos”	Repositorio Universitas Miguel Hernández	(48)	2020	Este artículo explora la utilidad terapéutica de la modulación farmacológica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en el tratamiento de trastornos afectivos como la ansiedad, mediante una revisión bibliográfica de diversas estrategias farmacológicas. Entre estas estrategias, se destacan los antagonistas de los receptores de la hormona liberadora de corticotropina (CRF), los antagonistas de los receptores de glucocorticoides (GCR), la regulación de los receptores NPFFR2 y los antagonistas de FKBP5. Estudios han investigado su aplicación para regular la respuesta al estrés y mitigar los síntomas de trastornos afectivos. Aunque se concluye que se requieren más investigaciones para desarrollar enfoques farmacológicos más efectivos y seguros, estas estrategias muestran promesa en la modulación de la respuesta al estrés y la mejora de los síntomas asociados a dichos trastornos.

33	“Aplicación individual del tratamiento transdiagnóstico a un caso de ansiedad generalizada”	Ansiedad y Estrés	(49)	2020	El artículo describe un caso clínico de una mujer de 22 años con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y depresión moderada. El objetivo era evaluar el efecto del Protocolo Unificado para el Tratamiento Transdiagnóstico de trastornos emocionales para reducir la ansiedad. Se utilizó un diseño de caso único pre-post tratamiento. Se emplearon instrumentos de evaluación como el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton, el Cuestionario de Preocupaciones del Estado de Pensilvania y el Inventario de Depresión de Beck. La intervención consto de 23 sesiones de 50 minutos con el Protocolo Unificado. Después del tratamiento, la paciente mostró una mejora significativa, con reducciones en la ansiedad y la depresión. Se concluyó que el enfoque Transdiagnóstico puede ser efectivo para abordar trastornos emocionales comórbidos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
34	“Eficacia de la Terapia de la Universidad de La	Universidad de La	(50)	2020	Este artículo es una revisión sistemática que analiza la eficacia

	Aceptación y Compromiso en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: una revisión sistemática”	Laguna			de la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Se encontró que las terapias basadas en la aceptación, como la ACT, tienen efectos favorables en el tratamiento del TAG. Sin embargo, se necesita realizar más investigaciones para profundizar en los beneficios de esta terapia. Además, se comparó la eficacia de la ACT con la Relajación Aplicada (RA) en el tratamiento del TAG, y se encontró que ambas terapias produjeron reducciones significativas en la gravedad del TAG y la preocupación. La ACT tuvo un mayor funcionamiento del estado final que la RA. Aunque se menciona que la calidad de la evidencia es limitada y se necesitan más investigaciones para confirmar estos resultados, se concluye que la ACT y la Terapia Basada en la Aceptación y el Compromiso (ABBT) pueden ser terapias prometedoras para el tratamiento del TAG.
35	“Current and Novel Psychopharmacological Drugs for	Adv Exp Med Biol	(51)	2020	Los trastornos de ansiedad pueden tratarse eficazmente con psicoterapia, farmacoterapia o una combinación de ambas. El

	Anxiety Disorders”				tratamiento farmacológico se puede combinar con tratamientos psicológicos. Las nuevas estrategias de tratamiento incluyen medicamentos que actúan sobre GABA, glutamato y otros sistemas de neurotransmisores. Después de la remisión, los medicamentos deben continuarse durante 6 a 12 meses.
36	“Pensamientos distorsionados y ansiedad generalizada en COVID-19”	CienciAméri	(52)	2020	El artículo aborda el impacto psicológico de la pandemia de COVID-19 en la población, enfocándose en los pensamientos distorsionados y la ansiedad generalizada. Los pensamientos distorsionados más comunes que aparecieron en el tiempo de confinamiento frente al evento disparador de la pandemia, se constituye por: el catastrofismo, el filtraje, sobregeneralización y la interpretación del pensamiento de los demás. La pandemia Covid-19 ha aumentado considerablemente la demanda de atención psicológica por ansiedad.
37	“Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder	Cogn Behav Ther	(53)	2020	Este metaanálisis investigó la eficacia de tratamientos psicológicos y farmacológicos para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), encontrando que la terapia cognitivo-

	(GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials”				conductual (TCC) fue el enfoque más efectivo. Se observó que tratamientos como el diazepam y la duloxetina, junto con la TCC basada en internet, también demostraron potencial. Las intervenciones psicoterapéuticas respaldadas por evidencia tuvieron un impacto moderado a alto en los resultados del TAG, mientras que los medicamentos tuvieron un impacto menor. Aunque la TCC sobresalió como el tratamiento más eficaz, otros métodos y medicamentos también presentaron promesa, aunque se requiere una mayor investigación para evaluar su efectividad a largo plazo.
38	“The Efficacy of Rational Emotive Behavior Therapy Intervention in Generalized Anxiety Disorder”	Acta Marisiensis - Seria Medica	(54)	2020	El estudio investigó la eficacia de la Terapia de Conducta Racional Emotiva (REBT, por sus siglas en inglés) en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en estudiantes de medicina. Se basó en un enfoque Transdiagnóstico y se centró en reemplazar las creencias irracionales con creencias racionales. El estudio involucró a 40 estudiantes de primer año de medicina y constató que la REBT generó una disminución significativa en los

					niveles de ansiedad, cogniciones y creencias irracionales. La terapia se mostró especialmente eficaz en reducir la intolerancia a la frustración y la exageración de las preocupaciones. Los resultados respaldaron la efectividad de la REBT en mejorar la función emocional en estudiantes de medicina con TAG. Sin embargo, el estudio tenía limitaciones como la falta de seguimiento a largo plazo y la ausencia de un grupo de control.
39	“Comparative Remission Rates and Tolerability of Drugs for Generalised Anxiety Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials”	Frontiers in pharmacology	(55)	2020	Este estudio realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de red de ensayos controlados aleatorizados a doble ciego para comparar las tasas de remisión y tolerabilidad de los medicamentos para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). De estas intervenciones, solo la agomelatina manifestó una mejor remisión con una tolerabilidad relativamente buena, pero estos resultados se vieron limitados por los tamaños de muestra pequeños. Duloxetina, escitalopram, venlafaxina, paroxetina y quetiapina mostraron mejor remisión, pero fueron mal tolerados.

40	“Efecto de la terapia cognitiva conductual simplificada en el trastorno de ansiedad generalizada”	Journal of Shanghai Jiaotong University	(56)	2020	Este estudio investigó el efecto de la terapia cognitivo-conductual simplificada (SCBT) en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se reclutaron pacientes con TAG en diferentes centros de salud mental y se dividieron en grupos de SCBT, SCBT + medicación y solo medicación. Se evaluaron los síntomas de ansiedad y depresión utilizando escalas específicas, y se encontró que el grupo de SCBT tuvo una tasa de curación más alta que los grupos de SCBT + medicación y medicación. Las puntuaciones de ansiedad y depresión disminuyeron en todos los grupos con el tiempo de tratamiento. En conclusión, la terapia cognitiva conductual simplificada (SCBT) puede aliviar eficazmente los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con TAG, y el pronóstico de los pacientes es mejor.
41	“Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis”	Clin Psychopharmacol Neurosci.	(57)	2020	Este metaanálisis investigó la eficacia y seguridad de la agomelatina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con

					placebo. Se encontró que la agomelatina mejoró significativamente más los puntajes totales de la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) que el placebo. Además, la agomelatina tuvo tasas de respuesta y remisión significativamente mayores en comparación con el placebo. Aunque se observaron efectos secundarios leves en ambos grupos, la agomelatina tuvo una incidencia significativamente mayor de aumento de las pruebas de función hepática y náuseas en comparación con el placebo. Se puede considerar que la agomelatina puede ser otra opción de tratamiento en pacientes con TAG. Sin embargo, los resultados deben interpretarse y trasladarse a la práctica clínica con precaución por otra parte se requieren más ensayos clínicos de mayor tamaño y bien diseñados para confirmar su utilidad clínica en esta condición.
42	“Two children exhibiting social withdrawal, school refusal, and underlying generalized	The journal of medical investigation and JMI	(58)	2020	El estudio describe dos casos de niños de 10 años con trastorno de ansiedad generalizada (TAG), retraimiento social y negativa escolar. A pesar de que los inhibidores selectivos de la

	anxiety disorder successfully treated using a selective serotonin reuptake inhibitor”				recaptación de serotonina (ISRS) no tienen aprobación oficial para el TAG en Japón y presentan riesgos en niños, su empleo logró una mejora de los síntomas de ansiedad lo que facilitó la introducción de la psicoeducación y la psicoterapia. Esto sugiere el potencial beneficio de los ISRS en el tratamiento del TAG en niños, pero con precaución.
43	“The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population”	International journal of clinical and experimental pathology	(59)	2020	Este estudio examinó la relación entre un gen específico llamado COMT y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en individuos chinos, se concluyó que el genotipo COMT rs4680 posiblemente no esté vinculado al TAG o con los sexos de los pacientes con este trastorno. Además, no se observó influencia del genotipo en la respuesta al tratamiento antidepresivo en pacientes con TAG.
44	“Virtual Reality for Relaxation in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder : a Comparative Trial”	Annual Review of CyberTherapy and Telemedicine	(60)	2020	En este artículo se realiza un ensayo comparativo que explora el uso de la realidad virtual como método de relajación en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada. Los resultados demuestran una disminución fisiológica de la ansiedad, respaldando así el

					potencial terapéutico de la realidad virtual en el manejo de la ansiedad y en programas de reducción del estrés.
45	“Transcranial direct current stimulation for the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial”	Journal of affective disorders	(61)	2020	Este estudio investigó los efectos de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). A través de un ensayo piloto doble ciego controlado con placebo en 30 pacientes, se encontró que la tDCS anódica en la corteza prefrontal dorsolateral no mejoró los síntomas principales de ansiedad, según la Escala de Ansiedad de Hamilton y el Inventario de Ansiedad de Beck. Sin embargo, se observó una mejora en los síntomas físicos del estrés en el grupo de tDCS activa. A pesar de estos resultados, se sugiere realizar investigaciones más extensas con grupos más grandes y ajustes diferentes para comprender mejor el papel de la tDCS en el tratamiento del TAG.
46	“Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Anxiety: Current Perspectives”	Neuropsychiatr Dis Treat.	(62)	2020	En esta revisión, se explora cómo la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) puede ser útil para tratar los trastornos de ansiedad. Tras analizar 11 estudios, se sugiere que la tDCS

				podría reducir los síntomas de ansiedad cuando se combina con terapias y medicamentos. Sin embargo, los resultados son mixtos y dependen de factores como la ubicación de la estimulación y la duración del tratamiento. A pesar de limitaciones en la evidencia, estudios prometedores indican la utilidad potencial de la tDCS en el tratamiento de la ansiedad. Se destaca la necesidad de más investigaciones sólidas y se aborda la seguridad y el desarrollo de dispositivos de tDCS.
47	“Efficacy and safety of Shu-gan-qing-re formula for generalized anxiety disorder: study protocol for a multi-center, prospective, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial”	Trials Para perspectivas futuras	(63)	2020 Este artículo describe un ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de la fórmula Shu-gan-qing-re (SGQR), un medicamento chino patentado, en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El estudio comparó SGQR con buspirona en 200 participantes, utilizando escalas y pruebas para medir resultados y reacciones adversas. El objetivo es proporcionar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de SGQR como posible enfoque alternativo en el tratamiento del TAG. Aunque aún se están esperando los

				resultados, se ha observado que esta fórmula ha sido bien recibida por los pacientes con TAG en la práctica clínica china a lo largo de los años.
48	“Effect of The Journal of the American Osteopathic Association on Osteopathic Generalized Anxiety Disorder”	(64)	2020	El estudio exploró el impacto de la terapia de manipulación osteopática (OMTh) como complemento a la terapia convencional en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). A lo largo de 8 a 9 semanas, individuos que no habían logrado remisión con el tratamiento estándar recibieron 5 sesiones personalizadas de OMTh. Evaluaron utilizando distintas escalas -como la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) y la Escala de Intolerancia a la Incertidumbre (IUS). Mostró una disminución significativa en los síntomas de ansiedad según HAM-A e IUS. Sin embargo, el BAI no presentó reducciones equivalentes. Estos resultados sugieren que la OMTh puede influir positivamente en el sistema nervioso autónomo, potencialmente como un complemento valioso en la terapia convencional del TAG. Las

					conclusiones resaltan que, a pesar de ciertas limitaciones como la ausencia de un grupo de control y el diseño abierto, la OMTh podría ser efectiva en la reducción de síntomas de ansiedad e intolerancia a la incertidumbre en pacientes con TAG.
49	“Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on generalized anxiety disorder in treatment-resistant depression”	Ann Clin Psychiatry	(65)	2020	El estudio examinó los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD) que también presentaban trastorno de ansiedad generalizada. Los pacientes recibieron rTMS en el córtex prefrontal dorsolateral derecho antes de la terapia para la depresión. Los resultados indican el potencial beneficio de la rTMS en el tratamiento de la ansiedad en este grupo de pacientes con TRD. Para evaluar los resultados, se utilizaron escalas como la Generalized Anxiety Disorder scale-7 (GAD-7) y la Hamilton Depression Rating scale (HAM-D). Estos hallazgos resaltan la necesidad de estudios controlados aleatorios más sólidos para establecer recomendaciones clínicas.
50	“Pharmacotherapy	Frontiers in	(66)	2020	Este artículo de revisión examina

of Anxiety Psychiatry
Disorders: Current
and Emerging
Treatment
Options”

en detalle los tratamientos farmacológicos actuales para diversos trastornos de ansiedad, con especial atención en medicamentos clave como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). También explora opciones terapéuticas emergentes y destaca la efectividad de los ISRS, como la fluoxetina y la sertralina, al aumentar los niveles de serotonina para contrarrestar la ansiedad. Además, resalta la importancia de los IRSN, como la venlafaxina y la duloxetina, en la regulación del estado de ánimo. Se menciona el uso de benzodiazepinas para tratar episodios agudos de ansiedad, junto con la advertencia sobre su potencial riesgo de dependencia. También se abordan otros medicamentos entre ellos las azapironas, como la buspirona, los cuales disminuyen la ansiedad al actuar como agonistas parciales de los receptores de serotonina. Los antidepresivos mixtos, como la mirtazapina, con efectos en neurotransmisores como la

serotonina y la norepinefrina, son útiles en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Los antipsicóticos, como la quetiapina, se combinan a veces con otros medicamentos para casos severos o resistentes de ansiedad. Los antihistamínicos, como la hidroxizina, que tienen propiedades ansiolíticas. Medicamentos alfa y betaadrenérgicos como el propranolol y la clonidina pueden reducir los síntomas físicos de la ansiedad. Además, se mencionan medicamentos GABAérgicos como las benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam, alprazolam) y la pregabalina, que potencian el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), calmando el cerebro y reduciendo la ansiedad. El artículo también resalta la eficacia de las terapias psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia de aceptación y compromiso (ACT), en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. En última instancia, se subraya la importancia de llevar a cabo investigaciones exhaustivas y expandir las opciones

					terapéuticas para mejorar la gestión de los trastornos de ansiedad.
51	“Trastorno de ansiedad generalizada abordado desde la Terapia de aceptación y compromiso: caso clínico”	Rev GEAR	(67)	2020	Este artículo presenta un caso clínico donde un paciente con trastorno de ansiedad generalizada fue tratado exitosamente mediante la terapia de aceptación y compromiso (ACT). El paciente experimentó mejoras en la gestión de sus síntomas de ansiedad, tristeza y desesperanza, así como en su funcionamiento en diferentes áreas de su vida. Las técnicas de ACT, como la psicoeducación y el mindfulness, demostraron ser efectivas en este contexto.
52	“The efficacy and safety of 'antianxiety granule' for anxiety disorder: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial”	Trials	(68)	2020	Este artículo presenta el protocolo de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del compuesto de medicina tradicional china llamado "Antianxiety Granule" en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El Antianxiety Granule es un compuesto granular basado en la medicina tradicional china que incluye ingredientes como Cyperi rhizoma, Amomum aurantiacum,

					Cinnamomi corteza, Curcumae radix, Radix salviae, Gardeniae fructus, regaliz, Polygala tenuifolia, Albizia bark, Polygoni multiflori caulis y daylily. Estudios anteriores han demostrado que este compuesto tiene la capacidad de mejorar eficazmente los síntomas de ansiedad e insomnio en pacientes con TAG. Los resultados de este ensayo proporcionarán una valiosa evidencia clínica para el tratamiento del TAG. Actualmente, el estudio se encuentra en curso.
53	“The efficacy of internet-based cognitive behavioural therapy for social anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis”	Clinical psychology & psychotherapy	(69)	2021	Este artículo presenta un metaanálisis sobre la efectividad de la terapia cognitivo-conductual basada en internet (ICBT) en el tratamiento del trastorno de ansiedad social (SAD). Se analizaron 20 estudios con 1,743 participantes en total. Los resultados indican que la ICBT tuvo un efecto positivo y significativo en la reducción de los síntomas del SAD.
54	“Efficacy of Yoga vs Cognitive Behavioral Therapy vs Stress Education for the	JAMA Psiquiatría	(70)	2021	En este estudio se comparó la eficacia del yoga Kundalini y la terapia cognitivo-conductual (TCC) en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad

	Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial”				Generalizada (TAG), ambos enfoques resultaron ser más útiles que simplemente recibir información sobre el estrés. Además, se observó que el yoga Kundalini no fue menos efectivo que la TCC para abordar el TAG. En resumen, los hallazgos del estudio indican que el yoga Kundalini puede brindar ayuda en el manejo del TAG, aunque la terapia cognitivo-conductual continúa siendo la mejor opción para tratarlo según los resultados obtenidos.
55	“Trastorno de ansiedad generalizada. Revisión bibliográfica”	Rev Ocronos	(71)	2021	Este estudio analiza el aumento de la ansiedad, especialmente debido a la pandemia de COVID-19, y su impacto en la atención psicológica. Destaca la psicoterapia como opción de primera elección, incluso llegando a sustituir el uso de fármacos en los casos donde el paciente se reusa a usarlos. Dentro de la psicoterapia incluye entrenamiento en relajación y Mindfulness, el cual consiste en de reequilibrar el sistema nervioso proporcionando estados de bienestar, calma y tranquilidad que facilita el afrontamiento de situaciones estresantes de la vida

					cotidiana y situaciones que generan estrés y ansiedad.
56	“Cannabis Medicinal en el Trastorno de Ansiedad Generalizada”	Repositorio de Benemérita Universidad Autónoma de Puebla	(72)	2021	Este estudio se enfoca en la exploración de tratamientos naturales, como el cannabis, y enfatiza la importancia de un enfoque integral y personalizado que combine terapias, incluyendo la terapia cannábica junto con la psicoterapia. Se destaca que la psicoterapia en combinación con terapias como la cannábica ha demostrado resultados positivos y una mayor rapidez en sus efectos, especialmente en vista de las proyectadas cifras de ansiedad en los próximos años.
57	“El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría”	Rev Med UPB	(13)	2021	El artículo explora la historia, origen y síntesis biológica del cannabidiol (CBD) y su aplicación en psiquiatría, identificando posibles efectos terapéuticos en trastornos psiquiátricos. El CBD desencadena una regulación de procesos neuroendocrinos en la cascada de respuesta al estrés, al activar el receptor 5HT1A de serotonina y bloquear la recaptación de anandamida, lo que resulta en efectos ansiolíticos y en la reducción de la respuesta al estrés. Estos descubrimientos

					respaldan los usos potenciales del CBD en trastornos de ansiedad, conductas disfuncionales en trastornos del espectro del autismo, esquizofrenia, adicciones y trastornos del sueño.
58	“Papel Terapéutico del Cannabidiol en el tratamiento de los trastornos de ansiedad”	Repositorio de la Universidad del País Vasco	(73)	2021	La evidencia clínica y preclínica apoya el papel ansiolítico del Cannabidiol (CBD) como posible vía de tratamiento alternativo para los trastornos de ansiedad.
59	“Virtual Reality-Based Psychotherapy in Social Anxiety Disorder: fMRI Study Using a Self-Referential Task”	JMIR Mental Health	(74)	2021	Este estudio investigó cómo la terapia de realidad virtual (VR) afecta el procesamiento de la información sobre uno mismo en personas con ansiedad social. Participantes con y sin ansiedad social se sometieron a evaluaciones y escáneres cerebrales. Los que tenían ansiedad social recibieron terapia de exposición en VR. Tras la terapia, hubo menos síntomas de ansiedad y mayor actividad cerebral en regiones ligadas a la introspección y la memoria personal. Adicionalmente, después de la terapia de VR, los participantes con ansiedad social mostraron un aumento en la actividad cerebral en diversas áreas, como los lóbulos frontal,

					temporal y occipital.
60	“Trastorno de ansiedad generalizada abordado desde la terapia de aceptación y compromiso: caso clínico”	Revista Científica Arbitrada en Investigaciónes de la Salud GESTAR	(75)	2021	El artículo presenta un caso clínico de un paciente con trastorno de ansiedad generalizada tratado mediante terapia de aceptación y compromiso (ACT). El paciente experimentaba ansiedad, tristeza y dificultades en diversos aspectos de su vida. Se aplicaron principios de ACT, incluyendo psicoeducación, ejercicios cognitivos, exposición y mindfulness. Hubo mejoras en la capacidad del paciente para enfrentar sus emociones y reducir la ansiedad.
61	“Prevalencia y abordaje de los trastornos de ansiedad, depresión y somatizaciones. Eficacia y coste-efectividad de las intervenciones psicológicas en Atención Primaria”	Boletín Psicoevidencias	(76)	2021	El artículo examina la alta prevalencia y tratamiento de los trastornos de ansiedad, depresión y somatizaciones en Atención Primaria, señalando su aumento durante la pandemia. Mediante un estudio comparativo, se demuestra que la terapia psicológica basada en técnicas cognitivo-conductuales, aplicada en grupos en el entorno de Atención Primaria, es más efectiva y rentable que el tratamiento habitual centrado en medicamentos. Esta terapia

					mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes, y se resalta la necesidad de programas de prevención, como la alfabetización emocional y el manejo del estrés, para reducir la prevalencia en la población vulnerable.
62	“Combination therapy withes neuropeptides for the treatment of anxiety disorder”	Neuropeptid	(77)	2021	Este artículo analiza la posibilidad de utilizar neuropéptidos en terapia combinada para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Las terapias utilizadas actualmente tienen muchas desventajas, como costos más altos, efectos secundarios graves y una eficacia subóptima. El artículo propone apuntar a objetivos únicos como el sistema de glutamato, los canales iónicos dependientes de voltaje y el sistema de neuropéptidos para un tratamiento más eficaz. Se ha encontrado que el sistema de glutamato está relacionado con la ansiedad, y fármacos que modulan la neurotransmisión glutamatérgica, como la ketamina y el Propofol, han mostrado efectos ansiolíticos. Los canales iónicos dependientes de voltaje, especialmente los canales de calcio, también se han implicado

					en la ansiedad, y se han probado inhibidores de estos canales como posibles ansiolíticos. El sistema de neuropéptidos, incluyendo la oxitocina y la vasopresina, ha mostrado promesa en el tratamiento de trastornos de ansiedad. Por lo tanto, se está considerando usar estos enfoques como alternativas para crear nuevos medicamentos para tratar la ansiedad. La idea central aquí es combinar estas diferentes estrategias en una terapia para lograr un tratamiento más efectivo y bien tolerado para los trastornos de ansiedad.
63	“Treating Cognitive Symptoms of Generalized Anxiety Disorder Using EMDR Therapy With Bilateral Alternating Tactile Stimulation”	Journal of EMDR Practice and Research	(78)	2021	Este artículo describe un estudio que investiga la eficacia de la terapia de reprocesamiento y desensibilización por movimientos oculares (EMDR) para reducir los síntomas cognitivos en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). En lugar de utilizar movimientos oculares, se aplicó estimulación táctil bilateral alterna. Los participantes con TAG experimentaron reducciones significativas en síntomas como ansiedad excesiva, evitación cognitiva y orientación negativa

					hacia los problemas. Mediante el análisis de datos antes, durante y después del tratamiento, se observó un cambio consistente y significativo en los síntomas del TAG. Las investigaciones muestran que la terapia EMDR puede ser una opción útil para tratar los síntomas cognitivos del TAG.
64	“Altered Fecal Front Microbiota Psychiatry Signatures in Patients With Anxiety and Depression in the Gastrointestinal Cancer Screening: A Case-Control Study”		(79)	2021	Este estudio analizo la composición de la microbiota intestinal en pacientes con ansiedad y depresión que se sometieron a un cribado de cáncer gastrointestinal. A pesar de las similitudes en la mayoría de la microbiota, el grupo de ansiedad y depresión mostró una clasificación diferente de géneros microbianos. Prevotella surgió como el género dominante en este grupo, mientras que algunas cepas como Gemmiger, Ruminococcus y Veillonella fueron menos abundantes. Estos resultados indican una posible relación entre la microbiota y los síntomas mentales, sugiriendo que la modulación de la microbiota podría tener implicaciones terapéuticas. Enfoques como el uso de probióticos y prebióticos,

					así como adoptar una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable, podrían influir en la salud mental a través del microbiota intestinal.
65	“Clinical Efficacy and Psychological Mechanisms of an App-Based Digital Therapeutic for Generalized Anxiety Disorder: Randomized Controlled Trial”	Journal of Medical Internet Research	(80)	2021	Este estudio examinó la eficacia de un programa de entrenamiento en atención plena (MT) a través de una aplicación móvil en individuos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los participantes se dividieron en dos grupos: uno que recibió el programa MT junto con el tratamiento estándar y otro solo con tratamiento estándar. El grupo MT experimentó una reducción significativa en la ansiedad, mediada por la disminución de la preocupación a través del aumento en la atención plena. Estos resultados respaldan la efectividad de la terapia de atención plena a través de una aplicación móvil como enfoque terapéutico para el TAG, demostrando su eficacia clínica.
66	“Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter,	Journal of psychiatric research	(81)	2021	El estudio utilizó un Sistema de Respuesta Web Interactivo (IWRS) para asignar medicamentos a los pacientes, utilizando Aviandr (un nuevo antidepresivo noradrenérgico y

	randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study”				serotoninérgico específico) y placebo que se presentaban de manera idéntica. La investigación constó de tres fases: introducción con placebo, terapia con Aviandr o placebo, y observación con placebo. El objetivo principal fue evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Las dosis diarias empleadas de 40 y 60 mg mostraron efectividad en pacientes con TAG en comparación con el placebo a lo largo de las 8 semanas. Los autores concluyen que Aviandr posee eficacia terapéutica para reducir la ansiedad y podría ser una opción de tratamiento viable.
67	“Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial”	Nutr Neurosci	(82)	2021	El artículo presenta un estudio que examinó el impacto de los probióticos como terapia complementaria en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La investigación demostró que la combinación de probióticos y sertralina resultó más eficaz para reducir de los síntomas de ansiedad en comparación con solo la sertralina. A pesar de esto, no hubo diferencias significativas en la calidad de vida entre los dos grupos. Los resultados sugieren

					que los probióticos podrían tener un rol terapéutico importante en trastornos de ansiedad.
68	“Individualized Homeopathic Medicines in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial”	Complementary medicine research of	(83)	2021	Este artículo de investigación presenta un ensayo piloto doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que explora el uso de medicamentos homeopáticos personalizados junto con asesoramiento psicológico en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Aunque no se encontraron diferencias significativas en el cuestionario de criterio de valoración principal (GAD-7) a los 3 meses, se encontró una diferencia significativa en el criterio de valoración secundario (Escala de Ansiedad de Hamilton, HAM-A) a favor de la medicina homeopática. El medicamento homeopático recetado con más frecuencia fue Calcarea carbónica. Es importante señalar que no se han informado efectos adversos graves. Aunque la mejora ansiolítica relacionada con los homeopáticos en comparación con el placebo fue sutil, su orientación positiva apoya la idea de un efecto beneficioso. Este estudio demuestra la viabilidad de

					realizar un estudio definitivo en el futuro para obtener una comprensión más completa.
69	“Danzhi Xiaoyao Powder Promotes Neuronal”Regeneration by Downregulating Notch Signaling Pathway in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder”	Front Pharmacol	(84)	2021	Este estudio investiga cómo el polvo Danzhi Xiaoyao (DZXYS) aborda el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) a nivel molecular. Se descubrió que el TAG está relacionado con una actividad anormal en la vía de señalización Notch, la cual juega un papel esencial en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación y supervivencia durante el desarrollo, así como en la neurogénesis, plasticidad sináptica y función neuronal en la etapa adulta. Modificar esta vía, ya sea mediante sobreexpresión o inhibición anormal, puede impactar de manera significativa la función cerebral y el comportamiento. En el contexto del TAG, se ha observado que la vía Notch está vinculada a la regeneración neuronal en el hipocampo y al comportamiento ansioso. Se vio que el polvo de DZXYS contrarresta esta actividad anormal, impulsando la regeneración neuronal y reduciendo los síntomas de ansiedad. A través de pruebas en

					ratas y distintos métodos farmacológicos, se vio que el DZXYs incrementa el apetito y el peso, revierte el comportamiento ansioso y mejora la forma de las neuronas en el hipocampo en ratas con TAG. Estos hallazgos sugieren que el DZXYs podría ser una terapia efectiva para el TAG al intervenir en la vía Notch y favorecer la regeneración neuronal en el hipocampo.
70	“Cognitive Behavior Therapy Targeting Intolerance of Uncertainty Versus Selective Serotonin Reuptake Inhibitor for Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial”	Behaviour Change	(85)	2021	Este estudio comparó la eficacia de la terapia cognitivo-conductual centrada en la intolerancia a la incertidumbre (CBT-IU) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados demostraron que tanto la CBT-IU como los ISRS resultaron efectivos para el TAG, pero la CBT-IU mostró resultados significativamente superiores a los ISRS al final del tratamiento. En resumen, este estudio destaca que la CBT-IU puede ser una alternativa prometedora sin medicación para aliviar los síntomas del TAG.
71	“Pharmaceutical Management of	Journal of Pharmaceuti	(86)	2021	Este artículo revisa en detalle las opciones de manejo del trastorno

General Anxiety Disorder”	cal Research International		de ansiedad generalizada (TAG), explorando enfoques farmacológicos y no farmacológicos. En el campo de la terapia no farmacológica, la terapia cognitivo-conductual (TCC) se está perfilando como un método eficaz para reducir los síntomas del TAG. Entre los tratamientos farmacológicos, destaca la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como opciones de primera línea para reducir los síntomas del TAG. Los antidepresivos tricíclicos (ATC), como la Imipramina, también se mencionan como alternativas menos comunes. Además, la buspirona, que actúa como ansiolítico, se considera otra opción de tratamiento. Se han mencionado las benzodiacepinas, como el alprazolam y el diazepam, pero se enfatiza su uso limitado debido al riesgo potencial de adicción y abuso, recomendándose para uso a corto plazo y con precaución. También se analiza el papel de los
---------------------------	----------------------------	--	--

					antipsicóticos, en particular la quetiapina, en el tratamiento de los síntomas de ansiedad en casos más graves o cuando otros tratamientos son ineficaces. La elección del tratamiento se basa en los síntomas y la condición médica actuales del paciente, lo que resalta la importancia de individualizar el plan de tratamiento. Esta revisión destaca la abundancia de opciones en el campo de la terapia farmacológica para el TAG y la necesidad de un enfoque colaborativo médico-paciente para la toma de decisiones sobre el tratamiento.
72	“Impact of self-designed Ningxin Anshen Decoction on the resting-state network functional connectivity in patients with mild to moderate generalized anxiety disorders”	Annals of Palliative Medicine	(87)	2021	Este estudio investigó el impacto de la Decocción Ningxin Anshen, una fórmula herbal auto diseñada, en la conectividad funcional de la red en estado de reposo en pacientes con trastornos de ansiedad generalizada de leve a moderada y su influencia en la conectividad cerebral en individuos con trastornos de ansiedad generalizada. El estudio resalta cambios significativos en dos redes cerebrales clave. La Red de Modo Predeterminado (DMN) la cual presentó un incremento en su conectividad en áreas como la

					corteza prefrontal medial y el giro parahipocampal, mientras que la Red de Saliencia (SN) evidenció una mayor conectividad en regiones como la corteza insular anterior y el giro temporal superior. Estas redes están intrínsecamente relacionadas con la autorreferencia, la respuesta a estímulos relevantes y la regulación emocional. Los resultados del estudio indicaron un aumento significativo en la conectividad funcional en las regiones de ambas redes tras el tratamiento con la decocción, lo que respalda la posibilidad de que esta pueda modular la actividad cerebral relacionada con la ansiedad y otros trastornos psiquiátricos.
73	“Efficacy of Advances in (88) Agomelatine 25-Therapy 50 mg for the Treatment of Anxious Symptoms and Functional Impairment in Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis of Three Placebo-			2021	Este artículo evaluó la eficacia de agomelatina, un nuevo agonista de la melatonina, en el tratamiento de síntomas de ansiedad y disfunción funcional en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Para ello, se consideraron datos de tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, se usó la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS)

	Controlled Studies”				para medir los síntomas y la disfunción funcional, respectivamente. El análisis se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios, calculando tasas de remisión y respuesta para ambas escalas. Los resultados demostraron que agomelatina logró una significativa reducción en la puntuación total de HAM-A y SDS en comparación con el placebo. Además, se observaron tasas notables de respuesta y remisión de síntomas en el grupo de agomelatina respecto al placebo. Estudios encontraron que agomelatina, actúa como antagonista en los receptores 5-hidroxitriptamina(2C), mejorando la actividad de las vías dopaminérgicas y adrenérgicas fronto-corticales. De esta manera la Agomelatina ha demostrado tener propiedades ansiolíticas siendo efectiva en el tratamiento del TAG, previniendo recaídas y mejorando los síntomas. Además, se ha comparado con otros antidepresivos y se ha encontrado que es igual o más efectiva en términos de eficacia.
74	“Vortioxetine for generalised	Medwave	(89)	2021	Este artículo evalúa la eficacia y seguridad de la vortioxetina en el

	anxiety disorder in adults”				tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos. La evaluación se basa en la valoración de revisiones sistemáticas e investigaciones primarias. Aunque la vortioxetina promete tener efectos secundarios diferentes a los de los medicamentos de primera línea, como ausencia de disfunción sexual y aumento de peso, la evidencia de su eficacia es incierta y conlleva un riesgo potencial de náuseas como efecto secundario. La falta de consenso entre las revisiones sistemáticas resalta la necesidad de realizar más investigaciones en esta área para comprender completamente su papel en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos.
75	“Effectiveness of acupuncture on anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials”	Annals of General Psychiatry	(90)	2021	Este metaanálisis y revisión examinó la eficacia de la acupuntura en tratar trastornos de ansiedad, concluyendo que la acupuntura puede disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en comparación con los controles. Analizaron veinte ensayos clínicos y descubrieron que la

					acupuntura, utilizando una variedad de escalas de evaluación, fue más efectiva que las condiciones de control para reducir los síntomas.
76	“Analysis of the Underlying Mechanism of the Jiu Wei Zhen Xin Formula for Treating Generalized Anxiety Disorder Based on Network Pharmacology of Traditional Chinese Medicine”	Evid Based Complement Alternat Med	(91)	2022	Este estudio de investigación utiliza la farmacología de red para analizar el mecanismo de la fórmula Jiu Wei Zhen Xin (JWZXF) en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El análisis revela que JWZXF actúa principalmente en la vía de señalización del ácido gamma-aminobutírico (GABA), crucial para regular las respuestas de ansiedad. También se identifican otras vías involucradas, como la transmisión sináptica química y la señalización de la dopamina. El estudio identifica ingredientes activos y posibles objetivos de JWZXF, relacionados con la modulación de neurotransmisores y la inhibición de enzimas como MAOA y MAOB. Estos ingredientes activos, como 7-Methoxy-2-methylisoflavone y Stigmasterol, provienen de plantas como Asparagus racemosus y Panax ginseng. En resumen, JWZXF podría tener potenciales

					efectos terapéuticos para el TAG al influir en estas vías y objetivos a través de sus principios activos provenientes de diversas plantas.
77	“Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis”	Pharmacological Research	(92)	2022	Este estudio realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de red para evaluar y comparar la eficacia y aceptabilidad de hierbas medicinales en el tratamiento de la ansiedad. Entre las plantas estudiadas, se encontró que Silexan, un extracto de aceite de lavanda demostró eficacia al modular los receptores de GABA en el cerebro, lo que reduce la excitabilidad neuronal y promueve la relajación. El Kava, originario de las islas del Pacífico, contiene kavalactonas que interactúan con los receptores de GABA, produciendo un efecto calmante y relajante. Ginkgo biloba, conocida por sus propiedades antioxidantes, mejora la circulación sanguínea cerebral, lo que contribuye a reducir la ansiedad. Además, Withania somnifera (ashwagandha) regula los niveles de cortisol, hormona vinculada al estrés, y promueve la relajación. Galphimia glauca y Manasamitraya Vataka mostraron efectos ansiolíticos similares a

					tratamientos estándar, Passiflora y Azafrán mostraron potencial para futuros estudios, mientras que Valeriana y Manzanilla no demostraron efectos significativos en la ansiedad. Aunque las hierbas medicinales muestran promesa para tratar la ansiedad, se requiere más investigación debido a tamaños de muestra pequeños y posibles efectos placebo.
78	“Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action”	Therapeutic advances in psychopharmacology	(93)	2022	Este artículo examina el uso de agomelatina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Agomelatina, un antidepresivo con propiedades ansiolíticas comprobadas en estudios con roedores ha mostrado efectividad en ensayos clínicos para el TAG. Su mecanismo de acción, que involucra la activación de los receptores de melatonina y la inhibición de los receptores 5-HT2C, influye en circuitos relacionados con el estrés y neurotransmisores asociados con la ansiedad. Además, el artículo aborda la preocupación sobre los efectos secundarios y la posible hepatotoxicidad de agomelatina. Aunque se necesita más investigación para comprender a

					fondo sus mecanismos, agomelatina presenta una alternativa prometedora para el tratamiento del TAG debido a su buena tolerancia y efectos secundarios mínimos.
79	“The effects of coloring therapy on patients with generalized anxiety disorder”	Animal models and experimental medicine	(94)	2022	Este estudio evaluó la eficacia de la terapia de colorear como complemento a la terapia convencional en la mejora de la ansiedad, la depresión y las emociones en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Incluyó a 88 pacientes divididos en grupos de control (terapia convencional) y experimental (terapia de colorear + terapia convencional). Los resultados indicaron que el grupo experimental experimentó mejoras significativas en ansiedad, depresión y emociones positivas en comparación con el grupo de control. La terapia de colorear parece ser una adición beneficiosa al tratamiento del TAG al reducir la ansiedad y mejorar las emociones positivas, pero se requiere más investigación para comprender mejor sus mecanismos y efectos.
80	“UK Medical Cannabis Registry: Expert Review of	Expert Review of	(95)	2022	Este artículo presenta un estudio que analiza el uso de cannabis

an analysis of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for generalized anxiety disorder”

Clinical
Pharmacolog

medicinal en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados indican que el cannabis medicinal puede estar asociado con mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y la ansiedad en pacientes con TAG. Aunque se informaron eventos adversos en algunos pacientes, la mayoría fueron de intensidad leve o moderada. Se sugiere que el cannabis medicinal podría ser una opción de tratamiento potencial para el TAG, pero se requiere más investigación, incluidos ensayos controlados aleatorios, para comprender completamente sus efectos y beneficios. El cannabis, especialmente el cannabidiol (CBD), ha mostrado propiedades ansiolíticas debido a su interacción con los receptores cannabinoides y de serotonina en el cerebro y el sistema nervioso central. Sin embargo, los efectos pueden variar según la cepa, dosis y forma de administración, por ejemplo, algunas cepas de cannabis con altos niveles de tetrahidrocannabinol (THC) pueden aumentar la ansiedad en algunas personas, especialmente

					en dosis altas por lo que se debe utilizar bajo supervisión médica para encontrar la dosis y la cepa adecuadas para cada individuo.
81	“Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis”	Int J Neuropsychopharmacol	(96)	2022	Este es un resumen de una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis sobre el uso de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los hallazgos indican que la EMTr tiene un efecto sólido en la reducción de los niveles de ansiedad en pacientes con TAG. Sin embargo, se destaca la necesidad de llevar a cabo ensayos controlados aleatorios más rigurosos para una mayor exploración de la EMTr como tratamiento para el TAG. A pesar de las limitaciones y la diversidad de los estudios analizados, los resultados sugieren que la EMTr podría ser una opción terapéutica prometedora para el TAG. Se recomienda que futuras investigaciones incluyan muestras más amplias y evalúen la eficacia a largo plazo de la EMTr en este trastorno.
82	“Serotonin–norepinephrine	Brain Communication	(97)	2022	Este estudio utilizó imágenes de resonancia magnética funcional

	Reuptake Inhibitors Antidepressant Effects on Regional Connectivity of the Thalamus in Persistent Depressive Disorder: Evidence from two Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials”				(fMRI) para investigar cómo los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (SNRI) afectan la conectividad funcional del tálamo en pacientes con trastorno depresivo persistente (PDD). Los hallazgos mostraron que los antidepresivos SNRI alteraron la conectividad del tálamo, aumentando la integración global y el coeficiente de agrupamiento nodal en el tálamo bilateral, y esto se correlacionó con una mejora en los síntomas clínicos. Esto sugiere que los cambios en la conectividad talámica y la mejora de los síntomas en los pacientes que reciben antidepresivos SNRI están relacionados.
83	“Complementary Medicine and alternative therapies for generalized anxiety disorder: A protocol for systematic review and network meta- analysis”	Medicine	(98)	2022	Este protocolo de estudio presenta una revisión sistemática y metaanálisis de red para evaluar la eficacia y aceptabilidad de diversas terapias de medicina complementaria y alternativa (CAM) en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se analizaron datos de ensayos controlados aleatorios (ECA) para evaluar cambios en las puntuaciones de ansiedad y otros resultados. Las terapias evaluadas

					incluyeron acupuntura, que demostró beneficios en la reducción de la ansiedad en pacientes con TAG; yoga, que se ha mostrado eficaz en el tratamiento del TAG a través de posturas corporales, ejercicios de respiración, relajación y meditación; medicina herbal, con ciertas hierbas mostrando potencial para tratar el TAG con menos efectos adversos que los medicamentos convencionales; terapia de mindfulness, con efectos clínicos significativos en la reducción de los síntomas de ansiedad; y Tai Chi, una intervención beneficiosa en la salud mental, incluyendo ansiedad, estrés y trastornos emocionales.. Estas terapias se consideran opciones complementarias y alternativas que pueden brindar beneficios adicionales junto con enfoques convencionales para el tratamiento del TAG.
84	“Clinical efficacy and safety of low-dose doxepin in Chinese patients with generalized anxiety disorder: A	Medicine	(99)	2022	Este estudio investigó la eficacia y seguridad de la doxepina a dosis bajas (6.25 mg a 12.5 mg por día) en pacientes chinos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados revelaron que la

	before-after study”				doxepina a dosis bajas demostró ser clínicamente eficaz y segura, al reducir significativamente los síntomas de ansiedad en pacientes con TAG, según la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAMA). Además de sus efectos en la ansiedad, se observaron influencias en los sistemas neuroendocrinos y en la actividad metabólica, incluyendo niveles de glucosa en sangre y lípidos. A pesar de las limitaciones del estudio, como su pequeño tamaño de muestra y la falta de un grupo de control con placebo, estos hallazgos sugieren que la doxepina a dosis bajas podría ser una opción de tratamiento prometedora para el TAG
85	“Microbial Ecosystem Therapeutic-2 Intervention in People With Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: Phase 1, Open-Label Study”	Interact J Med Res	J (100)	2022	Este estudio investigó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento terapéutico del microbioma intestinal MET-2 en individuos con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Doce participantes tomaron tres cápsulas de MET-2 al día durante 8 semanas, y se encontró que el tratamiento era seguro y tolerable, con pocos eventos adversos. Nueve de los participantes

					respondieron al tratamiento, experimentando una reducción significativa en los síntomas de depresión y ansiedad. El MET-2 estaba compuesto por 40 cepas de bacterias liofilizadas purificadas de un donante sano de 25 años. El estudio también discute la relación entre el microbioma intestinal y la salud mental, así como el uso de trasplantes fecales de microbiota como posible tratamiento para trastornos psiquiátricos.
86	“Revisión Bibliográfica sobre el Trastorno de Ansiedad Generalizada”	Rev Ocronos	(101)	2022	Este artículo de revisión bibliográfica se centra en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), un trastorno psiquiátrico que afecta a alrededor del 6% de la población en algún momento de sus vidas. La revisión resalta la importancia de un enfoque de tratamiento combinado para abordar de manera efectiva esta condición. Entre las opciones terapéuticas, se destaca la terapia cognitivo-conductual (TCC) como el enfoque recomendado, que engloba técnicas de relajación, reestructuración cognitiva y exposición gradual para el manejo de la ansiedad. Además, se realiza un análisis exhaustivo de las opciones de

					tratamiento farmacológico para el TAG, donde se identifican los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) como terapias de primera línea. Medicamentos como la sertralina, la escitalopram y la venlafaxina, que actúan aumentando los niveles de serotonina en el cerebro, demuestran su capacidad para reducir los síntomas de ansiedad. Además, se examinan alternativas farmacológicas de segunda línea, como la pregabalina y la quetiapina, las cuales podrían considerarse en situaciones específicas de trastorno de ansiedad generalizada (TAG), cuando otras opciones no resultan adecuadas o no han proporcionado los resultados esperados.
87	“Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada a través del enfoque cognitivo conductual en adultos jóvenes de 20 a 25 años: una	Universidad de Politécnica Salesiana	(102)	2022	Este estudio investiga el impacto del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos jóvenes y aborda su tratamiento. Se hace hincapié en la necesidad de un enfoque integrado que incluya terapia cognitivo-conductual y tratamiento farmacológico. Se considera que

	revisión bibliográfica de publicaciones de los años 2010 a 2020 en idioma castellano”				los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de serotonina-norepinefrina (IRSN) son terapias de primera línea. El análisis utilizó enfoques cuantitativos y cualitativos, encontrando que la terapia individual puede ser más efectiva que la grupal
88	“The Impact of the COVID-19 Pandemic on Perinatal Depression and Anxiety: A Large Cross-sectional Study in Spain”	Psicothema	(103)	2022	Este estudio analizó el impacto de la pandemia de COVID-19 en la depresión y ansiedad perinatal en mujeres embarazadas y posparto en España. Se encontró una alta prevalencia de ansiedad (33.3%) y depresión (47.2%) en estas mujeres. Se utilizó la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS) y el Cuestionario de Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) para evaluar los síntomas de depresión y ansiedad.
89	“Aplicaciones digitales eficaces en el tratamiento de trastornos de ansiedad en adultos jóvenes”	Pontificia Universidad Católica de Argentina	(104)	2022	Este estudio destaca el futuro prometedor de las aplicaciones digitales, en particular las aplicaciones móviles y la Realidad Virtual, como herramientas efectivas para tratar los trastornos de ansiedad en adultos jóvenes. Se destaca que estas tecnologías no solo tienen la capacidad de complementar las terapias

					tradicionales, sino que también presentan la posibilidad concreta de cambiar el panorama del tratamiento. Las aplicaciones móviles basadas en la terapia cognitivo conductual ofrecen un enfoque estructurado y personalizado que incluye técnicas de reestructuración cognitiva, meditaciones guiadas y estrategias de manejo del estado de ánimo. Por otro lado, la Realidad Virtual se alza como una herramienta verdaderamente inmersiva, con dos modalidades identificadas en el estudio: la inmersión total con dispositivos como cascos y gafas, así como la proyección de entornos virtuales en pantallas. Estos enfoques de Realidad Virtual se han mostrado efectivos en el tratamiento de fobias específicas, trastornos de pánico y otros tipos de ansiedad. La elección entre estas opciones se aprecia como crucial y adaptada a las necesidades individuales de los pacientes, respaldando así la importancia de una evaluación cuidadosa en la selección de estas tecnologías innovadoras.
90	“Anxiety Disorders: A	Rev JAMA	(105)	2022	Este estudio hace referencia a los trastornos de ansiedad, destacando

	Review”				que son muy comunes y afectan significativamente la calidad de vida del paciente, haciendo hincapié que son altamente prevalentes con un 34% de afectación en los EE. UU. En este caso, los tratamientos de primera elección son el foco principal. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) son los principales tipos de terapia farmacológica; sin embargo, la terapia cognitivo-conductual se considera el método no farmacológico más efectivo. Los factores individuales como las preferencias del paciente, su historial clínico, la situación financiera y el acceso a la atención son importantes en el proceso de selección de tratamiento.
91	“Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults”	American family physician	(106)	2022	El artículo se fundamenta en una revisión sistemática y directrices clínicas, explorando trastornos de ansiedad. El artículo hace mención que los factores psicológicos, biológicos, ambientales y genéticos influyen en su etiología, manifestando percepciones elevadas de riesgo, circuitos cerebrales hiperactivos y

					heredabilidad. Además, se menciona la interesante relación entre el TAG y el Alzheimer, donde el primero podría aumentar el riesgo de Alzheimer en etapas posteriores debido a vínculos neuro inflamatorios y estrés oxidativo, y similitudes en la disfunción cognitiva y pérdida de memoria. En términos de tratamiento, se subraya que las principales modalidades son la farmacoterapia y la psicoterapia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) son fármacos primarios, con la terapia cognitivo-conductual (TCC) como forma más eficaz de psicoterapia para el TP. Terapias complementarias como ejercicio, yoga y meditación también pueden ser beneficiosas.
92	“Comparative efficacy of face-to-face and internet-based cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: A meta-analysis of randomized	Frontiers in Psychiatry	(107)	2022	El artículo es una revisión sistemática y metaanálisis que compara la eficacia de la terapia cognitivo-conductual (TCC) presencial y la basada en internet (ICBT) en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados indican que ambas terapias redujeron

	controlled trial”				igualmente los síntomas de ansiedad en pacientes con TAG. La ICBT podría ser una alternativa válida a la TCC, especialmente en situaciones de distanciamiento social como la pandemia de COVID-19. A pesar de que la TCC mostró una mayor mejora, la ICBT aún resultó comparable cuando se excluyeron comparaciones activas. Aunque hay limitaciones en el seguimiento a largo plazo y medición, estos hallazgos sólidos respaldan la eficacia de ambas terapias para el TAG, siendo la ICBT especialmente relevante en contextos donde la terapia presencial no es factible.
93	“Psychotherapeutic treatments for generalized anxiety disorder: cognitive and behavioral therapies, enhancement strategies, and emerging efforts”	Expert review of neurotherapeutics	(108)	2022	Este artículo revisa enfoques terapéuticos para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), destacando la terapia cognitivo-conductual (TCC) tradicional y explorando estrategias emergentes. Se abordan enfoques como la terapia interpersonal, intervenciones de atención plena, terapia de regulación emocional y terapia metacognitiva, junto con el uso de entrevista motivacional y el protocolo unificado. Se menciona la eficacia de la TCC en

					comparación con la farmacoterapia, resaltando que la psicoterapia generalmente muestra mejores resultados de tratamiento en el TAG. También se explora el uso de tecnología en el tratamiento, como la realidad virtual e intervenciones en línea.
94	“Intervenciones de enfermería en adolescentes con alteraciones psicológicas durante la pandemia Covid-19”	Horizontes de Enfermería	(109)	2022	Este artículo aborda las intervenciones de enfermería diseñadas para tratar las alteraciones psicológicas en adolescentes durante la pandemia de COVID-19, donde se ha observado una notable prevalencia de ansiedad y depresión. Estas intervenciones, cimentadas en la taxonomía NANDA, NIC y NOC, tienen como meta enfrentar estos trastornos y potenciar el bienestar de los jóvenes. La taxonomía NANDA desarrolla diagnósticos de enfermería, la NIC establece intervenciones específicas, y la NOC define los resultados anticipados; conjuntamente, brindan una estructura estandarizada para la planificación y prestación de cuidados eficaces. Las intervenciones que se diseñaron abarcan desde apoyo emocional,

					evaluaciones periódicas, estrategias de manejo del estrés, promoción de actividades recreativas, hasta el acceso a servicios de salud mental, con el fin de reducir la ansiedad y la depresión en los adolescentes, mejorando así la calidad de vida de quienes se ven afectados por estos padecimientos.
95	“Estados emocionales y recursos utilizados por los terapeutas argentinos en contexto de cuarentena COVID-19”	Rev e Investigació Del Departament de Humanidade pors y Ciencias Sociales	(110)	2022	La investigación se enfocó en analizar cómo la pandemia de COVID-19 impactó la salud mental de los profesionales de Argentina. Estos trabajadores de la salud mental se vieron confrontados con desafiantes condiciones laborales y de seguridad biológica, lo que resultó en un incremento notable de los niveles de estrés y ansiedad. El estudio involucró a 491 participantes y puso de manifiesto que emociones como la incertidumbre, la ansiedad y las alteraciones del sueño estuvieron presentes a lo largo del tiempo. En términos de afrontamiento profesional, se identificó que los profesionales recurrieron a estrategias como la interacción con colegas, la participación en capacitaciones en línea y la

					lectura. Además, se destacó la importancia de la actividad física, así como también la terapia personal y la práctica del yoga. Estos enfoques complementarios demostraron tener un impacto positivo al reducir los niveles de ansiedad entre los profesionales de la salud.
96	“Ansiedad y su relación con la depresión en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Centro de Salud de Andahuaylas 2021”	Tesis-Universidad Tecnológica de los Andes	(111)	2022	El estudio se centró en entender cómo la ansiedad y la depresión están relacionadas en pacientes con COVID-19 en el Centro de Salud de Andahuaylas en 2021. La mayoría de los pacientes (84.6%) presentaban síntomas de ambas condiciones. La evaluación se llevó a cabo utilizando una metodología de tipo caso con un enfoque correlacional y un diseño no experimental. Para evaluar los síntomas de los pacientes, se utilizó la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg. Los análisis estadísticos demostraron una conexión directa y significativa entre la ansiedad y la depresión, y este vínculo fue especialmente evidente en pacientes jóvenes y solteros. Ante estos resultados, se propuso el uso de terapias cognitivo-conductuales y antidepresivos

					como tratamientos, destacando la importancia de la supervisión especializada. El estudio resalta la fuerte conexión entre la ansiedad y la depresión en pacientes con COVID-19, enfatizando la importancia de abordar ambas condiciones en el contexto de la pandemia.
97	“Trastorno de ansiedad generalizada y estrés académico en estudiantes universitarios ecuatorianos durante la pandemia COVID-19”	Revista de Neuro-Psiquiatria	(112)	2022	El artículo examina la relación entre el trastorno de ansiedad generalizada y el estrés académico en estudiantes universitarios ecuatorianos durante la pandemia de COVID-19. Se encontraron niveles elevados de estrés académico, especialmente entre las mujeres, y síntomas de ansiedad severa en la mayoría de los estudiantes. Se emplearon la Escala de Ansiedad Generalizada y el Inventario Sistemático Cognoscitivo de Estrés Académico para la evaluación.
98	“The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical	Int. J. Mol. Sci.	(113)	2022	Este artículo constituye una revisión sistemática que profundiza en la interrelación entre el microbioma intestinal y la depresión, al tiempo que investiga los posibles efectos positivos de los prebióticos, probióticos y simbióticos. El análisis abarcó un total de 24 estudios

	Trials and Observational Studies”				observacionales y 19 ensayos de intervención, y reveló notables divergencias en el microbioma de personas con depresión en contraste con individuos sanos. Entre las intervenciones consideradas, destacan las combinaciones de Lactobacillus y Bifidobacterium como probióticos, así como el empleo del prebiótico Inulina con una dosis diaria de 10 g. Además, se comparó el efecto del prebiótico galactooligosacárido con el probiótico CEREBIOME® y placebo, mientras que otro estudio empleó el simbiótico Familact H, compuesto por fructooligosacáridos y múltiples especies bacterianas. En última instancia, se concluyó que estas intervenciones arrojaron beneficios de notable significancia estadística en la reducción de los síntomas depresivos, tal como se constató mediante mediciones como la Escala de Depresión de Beck y la Escala de Depresión del Hospital de Ansiedad y Depresión.
99	“Can Probiotics Reduce Anxiety	University of Skövde	(114)	2022	Este proyecto de grado se enfoca en la investigación de los probióticos como potenciales

Symptoms? The Gut-Brain Axis And Well-Being”			mitigadores de los síntomas de ansiedad, considerando la influencia del eje intestino-cerebro en el estado de ánimo. La revisión analiza estudios en individuos con trastornos de ansiedad y situaciones de estrés, concluyendo que los probióticos podrían tener efectos ansiolíticos beneficiosos. Se destacan los alimentos fermentados y las bacterias <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> como promisorios en la reducción de la ansiedad. La evaluación abarca búsquedas en bases de datos y la inclusión de 7 estudios en la síntesis cualitativa. En esta interacción compleja entre el microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro, los probióticos modulan el comportamiento y el estado de ánimo, regulando neurotransmisores e inflamaciones. En resumen, los probióticos emergen como estrategia prometedora para atenuar síntomas de ansiedad y trastornos neuropsiquiátricos, siendo clave en la interacción microbiota-intestino-cerebro.
---	--	--	---

100	“Impact of preference for yoga or cognitive behavioral therapy in patients with generalized anxiety disorder on treatment outcomes and engagement”	J Psychiatry Res	(115)	2022	Este ensayo clínico aleatorizado controlado se centró en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y examinó cómo las preferencias de tratamiento afectan los resultados y la participación. Los participantes eligieron entre terapia cognitivo-conductual (TCC), yoga, terapia de exposición o ninguna preferencia antes de la asignación aleatoria. Se evaluaron los resultados mediante la Evaluación Global de la Mejoría Clínica (CGI-I) y la participación mediante la finalización del tratamiento y el cumplimiento de las tareas terapéuticas. Se encontró que las preferencias influyeron en los resultados y la participación, y aquellos asignados a su preferencia tuvieron mejores resultados con TCC que con yoga. Las preferencias fueron diversas, pero las mujeres tendieron a preferir yoga. Este estudio resalta la importancia de considerar las preferencias individuales y brindar educación sobre expectativas para mejorar el compromiso y los resultados del tratamiento para el TAG.
-----	--	------------------	-------	------	---

101	“Long-Term Management of Generalised Anxiety Disorder with Low-Dose Continuous Infusions of Flumazenil: A Case Series”	Behav Sci (Basel)	(116)	2022	Este artículo se centra en analizar el uso prolongado de infusiones de baja dosis de flumazenil en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) a través de un conjunto de casos. Se explora la teoría de que el flumazenil podría tener la capacidad de restaurar la función natural de la allopregnanolona, un neuroesteroide con propiedades ansiolíticas, lo que potencialmente podría resultar en un enfoque efectivo para tratar la ansiedad. El mecanismo de acción del flumazenil en el tratamiento del TAG se basa en su capacidad para actuar como un antagonista en el sitio de unión de las benzodiazepinas en el receptor GABA A. Esto significa que el flumazenil bloquea los efectos de las benzodiazepinas en el receptor GABA A, lo que puede ayudar a restaurar la función normal de este receptor y reducir los síntomas de ansiedad asociados con el TAG. En este contexto, la infusión empleada en el estudio consistió en dos infusiones, cada una conteniendo 16 mg de flumazenil en una solución de 30 mL, lo que suma una dosis total de 32 mg. La
-----	--	-------------------	-------	------	---

					tasa de flujo se diseñó para administrar aproximadamente 4 mg durante un período de 24 horas. Los resultados demuestran que todos los participantes respondieron positivamente al tratamiento, logrando la remisión de los síntomas en su mayoría, y se consideró seguro sin evidenciar cambios significativos en la función orgánica. Sin embargo, se enfatiza la necesidad de más investigación, preferiblemente a través de ensayos controlados aleatorios, para corroborar y fortalecer estos descubrimientos.
102	“Add-On Treatment with Passiflora incarnata L., herba, during Benzodiazepine Tapering in Patients with Depression and Anxiety: A Real-World Study”	Pharmaceuti	(117)	2023	Este estudio examinó la efectividad del tratamiento complementario con Passiflora incarnata L., herba durante la reducción de benzodiazepinas en pacientes con depresión y ansiedad, revelando que los que recibieron Passiflora incarnata experimentaron una reducción significativamente mayor en la dosis de benzodiazepinas en comparación con los que no recibieron el tratamiento. Esto sugiere que Passiflora incarnata podría ser una herramienta efectiva para reducir el mal uso de benzodiazepinas y facilitar la

				retirada. <i>Passiflora incarnata</i> L. ha sido asociada con la reducción de los síntomas de ansiedad y se cree que su mecanismo de acción está relacionado con su capacidad para modular el sistema GABA (ácido gamma-aminobutírico). Se ha demostrado que <i>Passiflora incarnata</i> actúa como un agonista del receptor GABA A postsináptico y como un antagonista del receptor GABA B pre-sináptico, lo que modula la liberación y acción del GABA en la neurona postsináptica. Este efecto en el receptor GABA A es similar al efecto farmacológico de las benzodiazepinas, lo que sugiere que <i>Passiflora incarnata</i> puede tener un papel como alternativa a las benzodiazepinas en el manejo de los síntomas de ansiedad. El estudio utilizó un extracto seco de <i>Passiflora incarnata</i> L., herba como tratamiento complementario, y los resultados mostraron una reducción más rápida de la dosis de benzodiazepinas en el grupo tratado. Además, se observó la ausencia de efectos secundarios significativos.
--	--	--	--	--

103	“Early outcomes, associated factors and predictive values of clinical outcomes of tandospirone in generalized anxiety disorder: a post-hoc analysis of a randomized, controlled, multicenter clinical trial”	Curr Med Res Opin	(118)	2023	Este estudio investigó la efectividad de diferentes dosis de tandospirone en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se encontró que la dosis alta (tandospirone 60 mg/día) tuvo mejores resultados tempranos que la dosis baja (tandospirone 30 mg/día). Los pacientes más jóvenes, con síntomas leves y mejor función fisiológica tuvieron un inicio temprano y resultados positivos. El tiempo de inicio del medicamento predijo los resultados del tratamiento. El estudio utilizó las escalas de Ansiedad de Hamilton (HAMA), Impresión Clínica Global- Severidad (CGI-S) y Short-Form-12 (SF-12) para evaluar los resultados clínicos. En resumen, tandospirone en dosis alta demostró mejores resultados tempranos en el tratamiento del TAG en comparación con la dosis baja, y características como la edad y la función fisiológica también influyeron en la respuesta al tratamiento.
104	“Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving	Nutr Neurosci	(119)	2023	Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la terapia con vitaminas B y vitamina D en el tratamiento de la

	depressive and anxiety disorders: a systematic review of randomized controlled trials”				depresión y los trastornos de ansiedad. Los resultados mostraron que la suplementación con ácido fólico o L-metilfolato, B1, B12 o metilcobalamina, y vitamina D, en diversas dosis y periodos de tiempo, conllevaron a una notable reducción en las puntuaciones de depresión, ya sea aumentando la respuesta al tratamiento farmacológico estándar o actuando como monoterapia, inclusive logrando remisiones parciales o completas. Aunque la evidencia es limitada para los síntomas de ansiedad, en su mayoría se centró en la terapia adyuvante con vitamina D. En conclusión, la administración de estas vitaminas parece ser un método complementario efectivo y bien tolerado para mejorar los síntomas de depresión y ansiedad, adaptándose a los indicadores nutricionales y a la condición clínica del paciente.
105	“Systematic review of behavioral probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders”	Frontiers in behavioral neuroscience	(120)	2023	Este artículo presenta una revisión sistemática que evalúa la viabilidad de los probióticos como tratamiento complementario para trastornos psiquiátricos, con un enfoque especial en la asociación con el trastorno de ansiedad

				generalizada (TAG). Los resultados indican que la administración adyuvante de probióticos demuestra mayor eficacia en la mejora de síntomas del trastorno depresivo mayor y TAG en comparación con tratamientos estándar o placebo. Para el TAG en particular, varios estudios respaldan una disminución significativa de los niveles de ansiedad mediante probióticos. Estos estudios implementaron diversas dosis de probióticos, como la administración diaria de 2 cápsulas de <i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v con una concentración de 10^9 UFC durante 8 semanas, o 1 sachet diario con al menos 10^9 UFC de <i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> durante 8 semanas. Estos resultados sugieren que combinar probióticos con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina puede ser beneficioso, no solo para la depresión y ansiedad, sino también para mejorar la tolerabilidad de antipsicóticos. En términos de evaluación, se utilizaron escalas
--	--	--	--	---

					estandarizadas como la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) para medir los efectos de los probióticos en los síntomas de ansiedad y psicosis, respectivamente. Además, se propone que los probióticos pueden influir en el microbioma intestinal, produciendo neurotransmisores y modulando el sistema inmunológico como posibles mecanismos de acción que influyen en la salud mental a través del eje intestino-cerebro; sin embargo, se requiere investigación adicional para una comprensión completa.
106	“The role of flumazenil in generalised anxiety disorder: a pilot naturalistic open-label study with a focus on treatment resistance”	Ther Adv Psychopharmacol	(121)	2023	En este estudio piloto, se investigó la viabilidad del flumazenil (FMZ) como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se reclutaron once participantes que cumplieran con los criterios de inclusión y se les administró FMZ a través de infusión subcutánea continua, con una dosis de 16 mg en cada infusión y un total acumulado de 32 mg durante aproximadamente 8 días. Se llevaron a cabo evaluaciones de los síntomas de

				ansiedad utilizando la Escala de Ansiedad del Estado del Inventario de Ansiedad de Spielberger (SSAI-6) y la subescala de ansiedad del cuestionario de Estrés, Ansiedad y Depresión de 21 ítems (DASS-21). Además, se midieron los síntomas de estrés y depresión con las subescalas correspondientes del DASS-21, y se evaluaron los problemas de sueño a través de la Escala de Sueño de Jenkins (JSS). Estas evaluaciones se realizaron al inicio del estudio y en los días 4, 8, 14 y 28 después de la administración de FMZ. Los resultados indicaron que FMZ logró una disminución efectiva en los síntomas de ansiedad en pacientes con TAG, incluso aquellos que no habían respondido a otros tratamientos previos. Aunque el estudio presenta ciertas limitaciones, como su tamaño de muestra reducido y el diseño abierto, sugiere la posibilidad promisorio de FMZ como opción terapéutica. En términos de mecanismo de acción, se postula que el FMZ, al actuar como antagonista de los receptores de benzodiazepinas (BZD), modula
--	--	--	--	--

					la excitabilidad neuronal, conduciendo a una reducción en los síntomas de ansiedad.
107	“Update on Current treatments for opinion in anxiety-related psychiatry disorders”		(122)	2023	Esta revisión se centra en la evidencia reciente que informa sobre los avances en el tratamiento de trastornos relacionados con la ansiedad. La farmacoterapia de los trastornos de ansiedad está evolucionando con la incorporación de nuevos enfoques. Además de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y las benzodiazepinas, se ha demostrado que la agomelatina es eficaz en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Además, se están explorando nuevos enfoques terapéuticos, como la ketamina, la psilocibina y el cannabidiol, para tratar los trastornos de ansiedad. En el ámbito de la terapia psicológica, se han investigado diversas intervenciones, como la terapia basada en la atención plena, la terapia de aceptación y compromiso, la terapia psicodinámica, la terapia centrada en las emociones y la terapia

					conductual dialéctica, aunque en su mayoría no han demostrado ser más efectivas que la terapia cognitivo-conductual (TCC). Entre los hallazgos preliminares, se destaca que la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) mostró eficacia en el TAG; la estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) resultó efectiva para el trastorno de ansiedad social (TAS) y el TAG, y la terapia de exposición aumentada mostró potencial en miedos específicos. Además, las intervenciones en línea y basadas en dispositivos móviles demostraron una eficacia comparable a la terapia presencial.
108	“Interventions for generalized anxiety disorder”	Current opinion in psychiatry	(123)	2023	El propósito central de esta revisión es brindar una amplia perspectiva sobre investigaciones recientes relacionadas con la ansiedad, específicamente enfocándose en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y sus enfoques terapéuticos actuales. Entre estos, se destaca la eficacia de antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), SNRIs, agomelatina y quetiapina. Además, se reconoce la utilidad de

				intervenciones psicológicas en línea cuando la terapia presencial no es viable, así como el creciente respaldo al ejercicio físico como complemento en el manejo del TAG. Innovadoras aproximaciones como la estimulación magnética transcraneal repetitiva también emergen en el horizonte del tratamiento. Se subraya la evidencia respaldando terapias complementarias como ejercicio, yoga, acupuntura y Withania somnifera (ashwagandha). Otras formas de terapias complementarias, como los cannabinoides, necesitan ser investigadas más a fondo utilizando un enfoque metodológico robusto.
109	“The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis”	Frontiers in Nutrition	(124)	2023 Este artículo examina el papel de los probióticos y prebióticos, como cepas específicas de Lactobacillus y Bifidobacterium, en la modulación del eje intestino-cerebro y su posible impacto en trastornos mentales como depresión, ansiedad, autismo, esquizofrenia y Alzheimer. Se resalta la compleja interacción entre el intestino, la microbiota y el cerebro, exponiendo hallazgos

					recientes sobre cómo estos compuestos pueden influir en la salud mental. La comunicación entre el eje intestino-cerebro se efectúa mediante señales neurales, hormonales e inmunológicas bidireccionales entre el sistema nervioso entérico (SNE) del intestino y el sistema nervioso central (SNC) del cerebro, a través del nervio vago y moléculas como serotonina y dopamina. Este análisis se basa en estudios clínicos controlados y revisiones sistemáticas, que evalúan los efectos mediante cuestionarios de ansiedad y depresión, escalas de calificación de síntomas psiquiátricos, evaluaciones cognitivas y análisis de la composición de la microbiota intestinal. Aunque se han observado resultados alentadores en la reducción de síntomas y la mejora de la función cerebral, se requiere más investigación clínica para comprender completamente los mecanismos subyacentes y determinar dosis y cepas óptimas.
110	“The Therapeutic Impact of Plant-Based and Nutritional	International journal of environment al research	(125)	2023	Esta revisión sistemática se adentra en las terapias de origen vegetal y los suplementos nutricionales como posibles

Supplements on and public Anxiety, health Depressive Symptoms and Sleep Quality among Adults and Elderly: A Systematic Review of the Literature”				mitigantes de los síntomas de ansiedad en adultos y personas mayores. Dentro de estas alternativas, los probióticos, en concreto <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> junto con inulina, han demostrado efectos benéficos al influir en la composición de la microbiota intestinal y estimular la producción de neurotransmisores clave, como el GABA y la serotonina. Estos neurotransmisores están relacionados con la regulación del estado de ánimo y la ansiedad. Las vitaminas B, como la B6 y B12, esenciales en la síntesis de neurotransmisores, también podrían tener un impacto en el bienestar emocional y cognitivo. En paralelo, la vitamina D, con sus propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias, podría ejercer una influencia positiva en la función cerebral y el ánimo. Asimismo, la melatonina, protagonista en el ciclo sueño-vigilia, regula los ritmos circadianos y la función de los receptores de melatonina en el cerebro, lo cual podría repercutir
---	--	--	--	--

					en la ansiedad. La combinación de L-lisina y L-arginina ha presentado beneficios potenciales dignos de mención. estos enfoques emergentes revelan resultados alentadores en la mejora del estado de ánimo y el control de la ansiedad, pero se debe continuar indagando para comprender plenamente su eficacia y la dosificación óptima antes de su recomendación amplia en contextos clínicos.
111	“Neuropharmacology Potential of the Hydroalcoholic Extract from the Leaves of Piper cernuum: Anxiolytic, Hypnotic, and Antidepressant-Like Effects”	Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM	(126)	2023	Este estudio de investigación se enfoca en los efectos neurofarmacológicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de Piper cernuum. La metodología empleada abarcó diversos aspectos. Primero, se recolectaron hojas de Piper cernuum y se obtuvo un extracto hidroalcohólico para potenciar las propiedades de los compuestos presentes en las hojas. En este proceso, se optó por una técnica de extracción hidroalcohólica para aprovechar las propiedades solubles en agua y alcohol de los compuestos bioactivos de las hojas de la planta. Para evaluar los efectos, se administraron diferentes dosis del extracto (50,

				100 y 150 mg/kg) a ratones hembra, utilizados debido a la mayor prevalencia de depresión en mujeres. Se llevaron a cabo pruebas conductuales como campo abierto, laberinto elevado en cruz, pruebas de suspensión de cola y nado forzado, además de análisis bioquímicos para medir los niveles de GABA y la actividad de la enzima MAO-A en el cerebro de los ratones tratados. En las pruebas conductuales, se compararon los efectos del extracto con fármacos de referencia como diazepam e imipramina. Los resultados revelaron efectos ansiolíticos, hipnóticos y similares a los antidepresivos del extracto, posiblemente relacionados con la modulación del sistema GABAérgico y la actividad de la enzima MAO-A. Se concluyó que el extracto de Piper cernuum podría tener aplicaciones terapéuticas en trastornos de sueño, ansiedad y depresión.
--	--	--	--	---

4. CUERPO DE LA REVISIÓN

3.1. Elementos de la Revisión Teórica

El TAG es un tipo frecuente de trastorno de ansiedad que presenta una prevalencia anual cercana a un 3% de la población adulta. La ansiedad y la preocupación excesivas son dos de los componentes nucleares del trastorno de ansiedad generalizada (127). Es importante destacar que las mujeres enfrentan el doble de riesgo de padecer este trastorno. A menudo comienza en la infancia o en la adolescencia, pero su inicio puede darse a cualquier edad. En la mayoría de las personas el trastorno tiene un curso fluctuante, con empeoramiento en periodos de estrés, y persiste a lo largo de muchos años.

El Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) destaca como el trastorno de ansiedad más frecuentemente diagnosticado por los médicos generales, presentándose en alrededor del 5-7% de los pacientes que buscan atención médica en el ámbito de la atención primaria.

Además, se observa una mayor prevalencia de este trastorno en personas de 40 a 50 años, mientras que su incidencia disminuye en la población de 60 años en adelante. Por otra parte, se observa que la incidencia del TAG disminuye a medida que los hombres envejecen, mientras que en el caso de las mujeres, esta incidencia tiende a aumentar con la edad (128).

En el contexto peruano, se conoce que, gran parte de la población en general presenta síntomas característicos de los Trastornos de Ansiedad o cualquier otra problemática que afecte directamente la salud mental de las personas. Según estudios del Instituto Nacional De Salud Mental en el Perú, las ciudades con mayores problemas de salud mental (Ansiedad, depresión, problemas con el alcohol, violencia doméstica) corresponden a Lima con 26,5%, Ayacucho 26,0%, Puerto Maldonado 25,4%. En Lima, el problema de la depresión alcanza el 16,4% seguido por el trastorno de Ansiedad Generalizada con un 10,6 % y el abuso/dependencia de alcohol con un 5,3% (129).

Es importante destacar que el impacto de los trastornos de ansiedad no se limita únicamente a la persona que los experimenta, sino que también afecta a quienes la rodean. En muchas ocasiones, las personas cercanas no logran comprender el comportamiento del individuo afectado, lo que puede desencadenar conflictos familiares, de pareja, laborales y otros. Estos allegados al paciente a menudo sienten frustración al no saber cómo brindar apoyo efectivo para enfrentar la situación. En este contexto, es común que muchas personas carezcan de las herramientas psicológicas necesarias para abordar adecuadamente este trastorno. Además, es crucial resaltar que los recursos asignados a los servicios de salud mental no están

adecuadamente proporcionados en relación con el impacto que los trastornos mentales tienen en la sociedad. (130).

3.2. Ansiedad

La ansiedad se caracteriza por ser un estado mental fundamentado en la sensación de temor. Cuando se habla de la ansiedad como un síndrome, se hace referencia a un conjunto de síntomas interconectados entre sí. Estos abarcan desde la experiencia misma de ansiedad hasta la evitación de situaciones o elementos, inquietud, dificultades para conciliar el sueño, fuerte tensión muscular, aumento de la frecuencia cardíaca, irritabilidad, entre otros síntomas. (131).

Adicionalmente, se conceptualiza la ansiedad como una emoción que se origina a través de manifestaciones somáticas cuando una persona anticipa una situación de peligro, calamidad o desgracia. Esto resulta en una respiración acelerada, tensión muscular y un aumento en la frecuencia cardíaca (132).

Otra perspectiva define la ansiedad como una sensación física de inquietud, en su génesis, es un sistema de alarma que impulsa al cerebro en la búsqueda de un nuevo estado de equilibrio, pero las formas empleadas para evitarla por completo resultan en la creación de una nueva ansiedad y agravan la condición que se pretende eludir.(133).

Se puede considerar que en el miedo “normal”, el origen es, en general, conocido y la respuesta es apropiada al mismo, mientras que en la ansiedad la respuesta tiende a ser desproporcionada y las causas no siempre son previamente conocidas. Es por ello que es esencial comprender e identificar las distinciones entre el miedo y la ansiedad, las cuales se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2.
Diferencias entre el miedo y la ansiedad

MIEDO	ANSIEDAD
• Focalización específica de la amenaza	• Origen incierto de la amenaza
• Conexión conocida entre la amenaza y la respuesta (miedo)	• Conexión desconocida entre la amenaza y la respuesta (ansiedad)
• Normalmente episódico	• Prolongada
• Tensión localizada	• Intranquilidad generalizada
• Amenaza identificable	• Amenaza infundada
• Provocada por señales de amenaza	• De comienzo incierto
• Disminuye al retirarse la amenaza	• Persistente
• Zona de peligro limitada	• Sin límites claros
• Cualidad de una emergencia	• Vigilancia mantenida
• Sensaciones corporales de emergencia	• Sensaciones corporales de vigilancia
• Motivo de evitación/escape (dirigido a la acción)	• Estado de activación no dirigido a la acción

Nota: Tomado de Byrne GJ (134).

3.2.1. Tipos de ansiedad

Se describen muchos tipos de ansiedad, sin embargo, en el contexto del tema de investigación, es factible mencionar (132):

- Ansiedad por la muerte, se caracteriza por pensamientos intrusivos y recurrentes sobre la muerte, una preocupación constante por morir, un miedo abrumador a la propia muerte o la muerte de seres queridos, que pueden causar síntomas físicos como sudoración y palpitaciones. Las personas que experimentan esta ansiedad pueden evitar situaciones relacionadas con la muerte, experimentar malestar emocional intenso como tristeza y preocupación, mostrar síntomas físicos como problemas de sueño y tensión muscular, así como estar hipervigilantes ante posibles amenazas de muerte.

-Ansiedad básica: es una forma general de ansiedad que cualquier persona puede experimentar en respuesta a situaciones de estrés o incertidumbre en la vida diaria. Puede

ayudar a las personas a prepararse para enfrentar desafíos y situaciones nuevas porque esta ansiedad básica es una respuesta natural y adaptativa.

- Ansiedad crónica: es cuando los síntomas de ansiedad persisten durante un período prolongado, generalmente seis meses o más. Estos síntomas van más allá de las reacciones normales al estrés e incluyen preocupación constante, nerviosismo, tensión muscular, problemas de concentración, así como problemas de sueño.

- Ansiedad estado: se refiere a una forma breve y transitoria de ansiedad que experimenta una persona en respuesta a circunstancias o eventos estresantes particulares. Normalmente disminuye una vez que se resuelve o desaparece la situación estresante o la amenaza percibida.

- Ansiedad Flotante: se refiere a una sensación generalizada de ansiedad que parece estar latente en la mente y no está relacionada con circunstancias específicas. Esta ansiedad podría estar relacionada con conflictos internos no resueltos o procesos inconscientes, lo que contribuye a una sensación de malestar difusa y sin explicación. Y que puede ser equivalente a un trastorno de ansiedad generalizada.

3.2.2. Niveles de ansiedad

La ansiedad se puede dividir en leve, moderada y grave, las cuales poseen distintas derivaciones características en términos de potencia y tipo de efecto sobre la respuesta de las personas, que puede ser fisiológica, cognitiva y conductual. Las mismas se detallan a continuación (135):

Ansiedad leve: También llamada ansiedad benigna, ocurre cuando la persona es consciente de su situación y concentra su energía en lo que comprende e inquieta. Las particularidades fisiológicas son dificultad para respirar, aumento de la frecuencia cardíaca, tensión muscular, síntomas estomacales leves y labios temblorosos.

Ansiedad moderada: El área de discernimiento es limitada y el control sobre la situación es deficiente, pero si la persona se hace consciente de su entorno, puede prestar atención. Los rasgos fisiológicos son: dificultad para respirar, aumento de frecuencia cardíaca, boca seca, malestar estomacal, diarrea, anorexia, estreñimiento, temblores, inquietud, fatiga, dificultad para descansar y dormir.

Ansiedad Grave: Incapacidad para prestar atención al entorno, incluso si alguien más lo da a conocer, enfocándose en detalles dispersos, distorsionando el contexto, escasa visión

periférica y escasa disposición lógica de los acontecimientos. Las peculiaridades fisiológicas son las siguientes: dificultad para respirar y sensación de ahogo, presión arterial baja, movimientos musculares involuntarios, temblor del cuerpo y pánico en su expresión.

3.2.3. Clasificación de los trastornos de ansiedad

La quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (137), es una herramienta esencial en el campo de la psiquiatría y la salud mental. Publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), el DSM-5 proporciona criterios precisos para identificar y clasificar una amplia gama de trastornos mentales. Dentro de su clasificación, el DSM-5 divide los trastornos de ansiedad en varias categorías, tales como "Ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social (o trastorno de ansiedad social), fobias específicas, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad por sustancias y otros trastornos de ansiedad inespecíficos" (131). Con el fin de facilitar la evaluación y el diagnóstico, ya que cada categoría tiene síntomas y criterios diagnósticos específicos. Los síntomas comunes de estos trastornos incluyen ansiedad y evitación de situaciones peligrosas. Dentro del diagnóstico es crucial evaluar la persistencia de los síntomas y su impacto en el funcionamiento, evitando cualquier otra condición médica o psiquiátrica que pueda explicarlos. Además, se dividen en categorías para niños, adolescentes y adultos según la frecuencia de síntomas específicos asociados con la edad (136) lo que permite tener una identificación más precisa. Hay que destacar que entre la clasificación dada por la DMS -5 la ansiedad generalizada, la fobia social y la fobia específica son los trastornos de ansiedad más comunes, caracterizados por miedos irracionales y extremos. (137) (138).

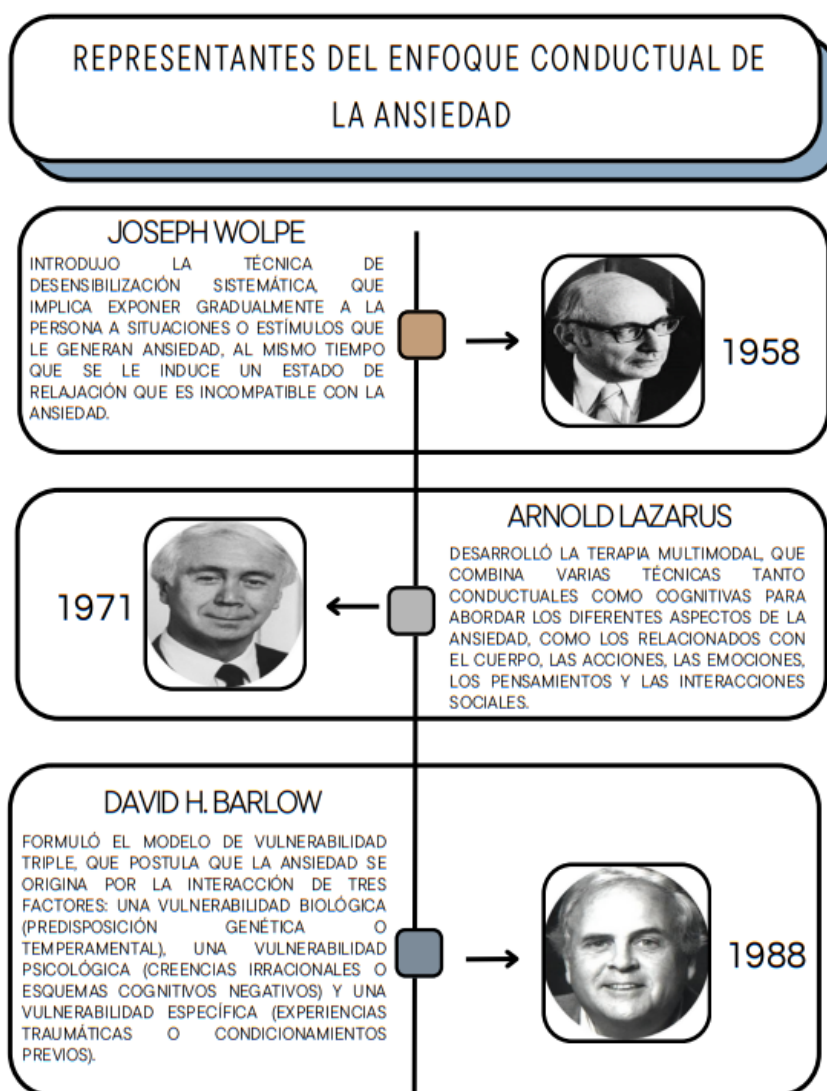
3.2.4. Enfoques de la Ansiedad

Por una parte, tenemos al enfoque psicoanalítico de la ansiedad, desarrollado por Sigmund Freud, el cual considera que esta emoción surge como una señal de alarma ante la amenaza de un conflicto intrapsíquico entre el yo y el superyó. El tratamiento psicoanalítico busca ayudar al paciente a elaborar los conflictos inconscientes detrás de su ansiedad, mediante la interpretación de sus sueños, actos fallidos y asociaciones libres. De esta forma, se busca que el paciente pueda integrar las partes escondidas de su personalidad y alcanzar un mayor equilibrio y madurez emocional.

Por otra parte, el enfoque conductual de la ansiedad se basa en la idea de que la ansiedad es una respuesta aprendida ante estímulos o situaciones que se perciben como amenazantes o aversivos. Según este enfoque, la ansiedad se puede modificar mediante el aprendizaje de nuevas formas de afrontar o evitar dichos estímulos o situaciones. Algunos autores que han sustentado este enfoque se presentan a continuación en la Figura 2:

Figura 2.

Representantes del enfoque conductual de la ansiedad



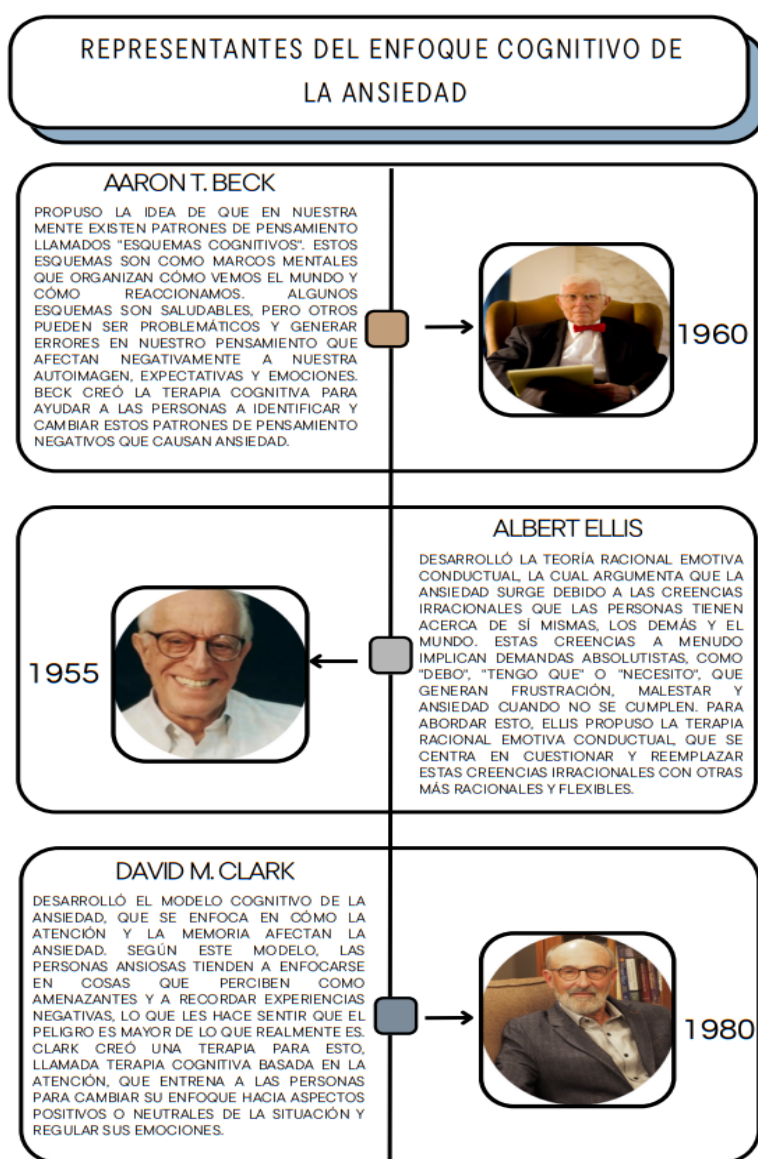
Nota: Tomado de Brouwer E.M (226).

Después tenemos al enfoque cognitivo de la ansiedad el cual se basa en la idea de que la ansiedad es el resultado de una interpretación errónea o distorsionada de la realidad, que genera pensamientos negativos, anticipatorios y catastróficos sobre el futuro. Estos pensamientos activan el sistema nervioso simpático, que prepara al organismo para la lucha o la huida, provocando síntomas físicos y emocionales de ansiedad.

Entre los autores que han sustentado este enfoque se encuentran Aaron Beck, Albert Ellis y David Clark. Dichos autores se muestran en la Figura 3:

Figura 3.

Representantes del enfoque cognitivo de la ansiedad



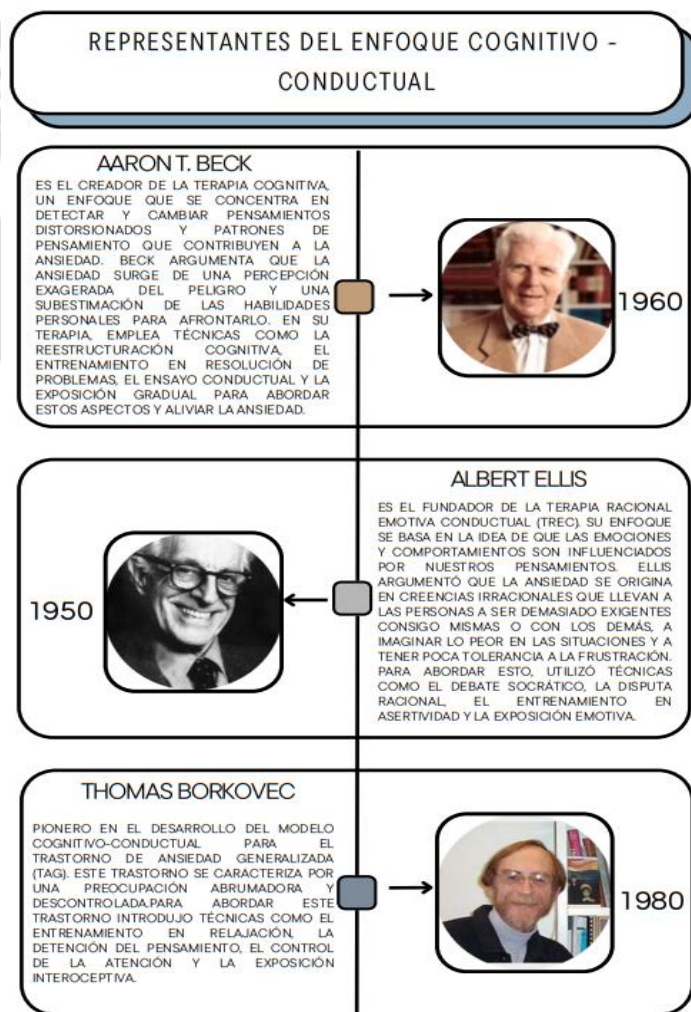
Nota: Tomado de Cognitivas SP. David A. Clark Aaron T. Beck (227).

Finalmente tenemos al enfoque cognitivo-conductual de la ansiedad el cual se basa en la idea de que la ansiedad es el resultado de procesos de aprendizaje y de interpretaciones distorsionadas de la realidad. Según este enfoque, las personas con ansiedad han desarrollado esquemas o creencias irracionales que les hacen percibir el mundo como amenazante y a sí mismos como vulnerables o incapaces de afrontar las situaciones. Estos esquemas se activan ante determinados estímulos o situaciones que generan pensamientos automáticos negativos, emociones desagradables y conductas de evitación o escape.

Entre los autores más representativos del enfoque cognitivo-conductual de la ansiedad se encuentran en la Figura 4:

Figura 4.

Autores más representativos del enfoque cognitivo-conductual



Nota: Tomado de Cognitivas SP. David A. Clark Aaron T. Beck (227).

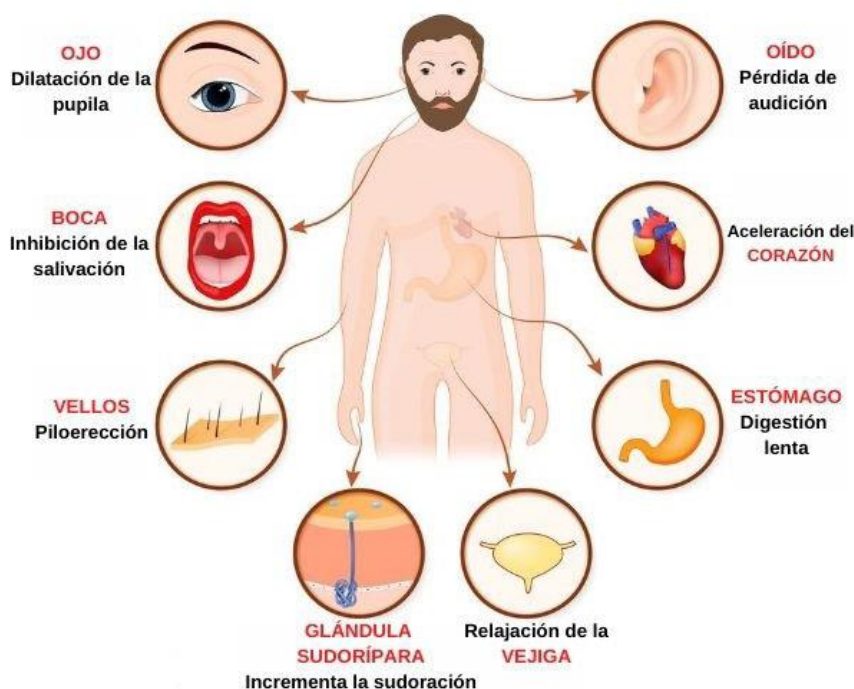
3.3. La dinámica del miedo: la cascada defensiva

La dinámica del miedo, también conocida como la cascada defensiva, es un proceso psicológico y fisiológico que se activa cuando percibimos una situación como peligrosa o amenazante. Esta respuesta se ha desarrollado a lo largo de la evolución como un mecanismo de supervivencia para preparar al cuerpo ante la necesidad de luchar o huir cuando la vida está en juego. Cuando se detecta una amenaza, el cerebro envía señales al sistema nervioso simpático, desencadenando una serie de cambios en el cuerpo, como el aumento del ritmo cardíaco, la tensión muscular, la dilatación de las vías respiratorias y la liberación de adrenalina. Estos cambios están diseñados para mejorar nuestra capacidad de respuesta rápida ante el peligro. El modelo de defensa en cascada describe un proceso continuo en el cual nuestro organismo reacciona ante posibles amenazas(139).

En la figura 5, se muestra la respuesta del organismo ante una situación de lucha o huida:

Figura 5.

Respuesta de lucha o huida



Nota: Tomado de Urgente24 (140).

En la fase inicial, se enfoca en factores atencionales, como detectar y analizar la amenaza percibida, mientras que, en la fase posterior, se activan factores motivacionales para promover la acción, ya sea luchando o huyendo. Este proceso está estrechamente relacionado con la ansiedad, ya que las respuestas defensivas pueden manifestarse de varias maneras en situaciones ansiosas. Cuando hablamos de ansiedad, podemos entenderla como un estado en el que la cascada defensiva se activa de manera excesiva o inapropiada. En personas con trastornos de ansiedad, esta respuesta de lucha o huida puede ser desencadenada por situaciones que no representan una amenaza real para la supervivencia, lo que lleva a síntomas de ansiedad crónica. Esto significa que el aumento del ritmo cardíaco, la tensión muscular y otros cambios fisiológicos asociados a la cascada defensiva pueden estar presentes de manera constante o recurrente, incluso en ausencia de un peligro real. Esta hiperactivación de la cascada defensiva puede dar lugar a síntomas como la hipervigilancia, la evitación de situaciones temidas y otros comportamientos ansiosos. (141–143) Hay que tener en cuenta que el núcleo central de la amígdala y el núcleo del lecho de la estría terminal son áreas clave en el cerebro que desempeñan un papel fundamental en la activación de respuestas defensivas anteriormente mencionadas. Estas estructuras cerebrales están interconectadas con otras regiones subcorticales y pueden explicar las diversas manifestaciones de miedo y ansiedad como movilidad, hipervigilancia, reacciones autonómicas, aumento del sobresalto motor, expresiones faciales temerosas y maniobras defensivas.

3.4. Triple sistema de respuestas relacionadas con la ansiedad: cognitiva, comportamental y fisiológica

El triple sistema de respuesta es una teoría tridimensional de la ansiedad desarrollada por el psicólogo Peter Lang en 1968. Este enfoque, también conocido como el "modelo de Lang" en honor a su creador, se caracteriza por su abordaje integral de la ansiedad al evaluar tres dimensiones interconectadas de respuestas relacionadas con este fenómeno emocional: cognitiva, comportamental y fisiológica. La misma se presenta en la Figura 6:

Figura 6.

Tipos de respuestas relacionadas con la ansiedad: cognitiva, comportamental y fisiológica



Nota: Tomado de [Mentesabiertaspsicologia.com](https://mentesabiertaspsicologia.com) (225).

3.5. Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

Los estilos de vida han experimentado transformaciones notables en la sociedad contemporánea, marcada por una intensa demanda y una creciente competencia. Esta realidad ha conllevado que las personas experimenten con mayor frecuencia estados de ansiedad, los cuales pueden tener un impacto significativo en la salud. (144) En ciertos casos, estos estados de ansiedad se elevan al punto de ser diagnosticados como trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

Es esencial comprender que la ansiedad es una respuesta natural y predecible que todos experimentamos cuando percibimos una amenaza potencial. Esta respuesta implica cambios significativos en el funcionamiento de nuestro cuerpo, cambios que son automáticos y rápidos, diseñados para prepararnos para reaccionar frente a una posible situación de peligro. Sin embargo, la ansiedad se convierte en un problema cuando se vuelve persistente y afecta negativamente la vida diaria de una persona. (145).

En el campo de la psicología y la psiquiatría, la ansiedad se aborda de manera detallada en el DSM-5, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Este manual proporciona pautas y criterios para la clasificación de diferentes trastornos mentales, y uno de los trastornos que se incluye en él es el trastorno de ansiedad generalizada, abreviado como TAG (146).

Este trastorno es una condición psicológica que se caracteriza por una preocupación excesiva, persistente e irracional sobre diversos aspectos de la vida cotidiana que va acompañado de tres o más síntomas de activación fisiológica, como nerviosismo, inquietud, fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y problemas de sueño. Para que se realice un diagnóstico de TAG, estos síntomas deben estar presentes en la mayoría de los días durante al menos 6 meses. En la Tabla 3, se presentan los criterios del Trastorno de Ansiedad Generalizada

Tabla 3.

Criterios del Trastorno de Ansiedad Generalizada según el DMS-5

Criterios del Trastorno de Ansiedad Generalizada según el DMS- 5

1

Experimentar un nivel alto de nerviosismo y preocupación constante durante al menos seis meses, relacionado con varias situaciones o actividades en la vida cotidiana, como el trabajo o la escuela, y sentirlo en la mayoría de los días durante ese tiempo.

2

La persona encuentra difícil manejar o gestionar su preocupación.

3

La ansiedad y la preocupación están relacionadas con tres o más de los siguientes seis síntomas, y al menos algunos de estos síntomas han estado presentes en la mayoría de los días durante los últimos seis meses:

Nota: En niños, solo se necesita uno de los siguientes síntomas:

- Inquietud o nerviosismo.
- Fatiga fácil.
- Dificultad para concentrarse o lapsos mentales.
- Irritabilidad.
- Tensión muscular.
- Problemas de sueño, como dificultad para dormirse o mantener el sueño, o un sueño inquieto e insatisfactorio.

4

La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos son tan intensos que causan un malestar notable o afectan seriamente la vida social, laboral y otras áreas importantes de la vida.

5

Los síntomas no pueden ser explicados por los efectos físicos de una sustancia (como drogas o medicamentos) ni por una condición médica subyacente (como el hipertiroidismo).

6

Los síntomas no se deben a otro problema mental diferente.

Nota: Tomado de la Asociación Americana de Psiquiatría (136).

Este trastorno afecta aproximadamente al 3 % de la población en un período de un año, siendo notablemente más frecuente en mujeres que en hombres. Por lo general, se manifiesta durante la niñez o la adolescencia, pero no está limitado a ninguna edad específica. El

diagnóstico se basa en la evaluación de la historia clínica y un examen físico. En cuanto al tratamiento, se emplea psicoterapia, medicación o una combinación de ambos en función de las necesidades individuales del paciente.

Es fundamental destacar el impacto significativo de la ansiedad ámbito médico, ya que los trastornos de ansiedad son muy recurrentes, por otra parte, hay que tener en cuenta que los trastornos de ansiedad tienen múltiples causas, que abarcan desde factores biológicos, psicodinámicos y sociales, hasta experiencias traumáticas y procesos de aprendizaje. Así mismo muchas de estas afecciones pueden ser atribuidas a desequilibrios neuroquímicos con influencia genética, mientras que otras pueden estar relacionadas con conflictos internos o ser mejor comprendidas a través de la influencia de factores estresantes o patrones de comportamiento aprendidos. Reconocer esta diversidad de causas es fundamental para desarrollar un enfoque de tratamiento efectivo para pacientes que padecen trastornos de ansiedad, lo que, en última instancia, mejora la capacidad del médico para brindar una atención integral a sus pacientes. En relación con lo mencionado, es crucial subrayar que la predisposición genética a través de factores biológicos desempeña un papel fundamental en la mayoría de los trastornos de ansiedad, con especial énfasis en el trastorno por pánico, la perturbación obsesivo-compulsiva y la aversión social. Por ejemplo, los parientes de primer grado de quienes padecen trastorno por pánico tienen hasta siete veces más probabilidades de desarrollar el mismo trastorno. Esta influencia genética también se extiende al trastorno de ansiedad generalizada (TAG), donde los familiares de primer grado de quienes lo sufren tienen una mayor probabilidad de padecerlo, resaltando así la importancia de los factores genéticos en la predisposición a los trastornos de ansiedad.(137).

Por otro lado, los estresores psicosociales, juegan un papel importante en muchos trastornos de ansiedad, ya sea como factores predisponentes, factores exacerbantes o factores causales. Estos incluyen problemas interpersonales, académicos y laborales, amenazas de pérdida, necesidades sociales y financieras urgentes, cambios en el sistema de vida. Los cuales se asocian en la producción de los trastornos de adaptación de tipo ansioso y el desarrollo de la ansiedad generalizada.

Otro enfoque fundamental son los factores traumáticos, debemos considerar la exposición a eventos extremadamente traumáticos que van más allá de las experiencias comunes en la vida humana como los accidentes graves, desastres naturales, agresiones, violaciones,

torturas, secuestros y otros incidentes similares, suelen provocar daño cerebral grave, lo que a su vez se manifiesta en la aparición de síntomas de ansiedad severa relacionados con el estrés agudo. Esta comprensión subraya cómo los factores traumáticos pueden desempeñar un papel en el desarrollo y la exacerbación del trastorno de ansiedad generalizada.

Para concluir, es esencial considerar los factores psicodinámicos, ya que desempeñan un papel significativo en la comprensión de la ansiedad. Estos factores se relacionan con la respuesta de un individuo ante la percepción de un peligro inminente y a menudo están vinculados a deseos instintivos reprimidos de escapar del control de la propia mente. La ansiedad, en este contexto, opera como una especie de alarma que incita al "yo" a tomar medidas de protección para enfrentar la amenaza percibida. (147). Cuando estas estrategias de defensa son efectivas, la ansiedad tiende a disminuir. Sin embargo, si estas estrategias no se expresan adecuadamente o se reprimen en el inconsciente, la ansiedad puede manifestarse en diversas formas. Dependiendo del tipo de defensa utilizada, los síntomas pueden variar y pueden incluir transformaciones en el comportamiento, disociación de la realidad, el desarrollo de fobias o incluso patrones obsesivo-compulsivos (147). También es relevante destacar que los conflictos emocionales no resueltos, como aquellos relacionados con la amenaza o la pérdida de relaciones emocionales, a veces relacionados con la separación de los padres durante la infancia, también pueden contribuir al desarrollo de trastornos de ansiedad. En este sentido, los factores psicodinámicos se entrelazan con estos conflictos emocionales, contribuyendo al desarrollo y la manifestación de trastornos de ansiedad. Este enfoque subraya cómo los procesos mentales inconscientes y los conflictos emocionales son elementos intrincados en la comprensión de la ansiedad y sus trastornos asociados. (148).

3.5.1 Teoría Diátesis-Estrés y TAG

El modelo de diátesis-estrés nos proporciona una valiosa herramienta para comprender cómo los factores biológicos y genéticos, conocidos como "diátesis", interactúan con las influencias del entorno, como situaciones estresantes, para desencadenar trastornos mentales como la depresión, la ansiedad o la esquizofrenia (168).

Para ejemplificar este enfoque teórico, nos enfocamos en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), un trastorno que destaca debido a su alta prevalencia y al impacto significativo que tiene en la vida cotidiana de quienes lo padecen, lo que lo convierte en un tema relevante tanto en el ámbito clínico como social. En el TAG, se ha observado un

desequilibrio en el sistema cognitivo que regula las respuestas defensivas ante situaciones percibidas como amenazantes (169).

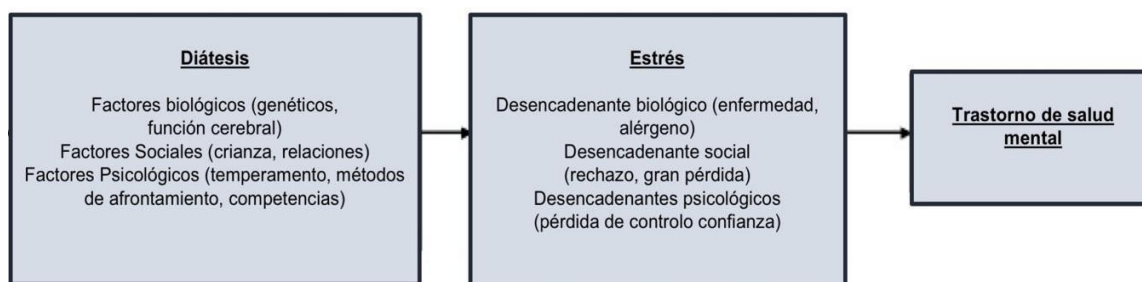
Este desequilibrio significa que las personas con TAG suelen experimentar constantemente una sensación de alerta extrema o preocupación excesiva, y esta respuesta puede ser desencadenada por una amplia variedad de eventos y circunstancias en su vida diaria. Esta relación entre el TAG y el modelo de diátesis-estrés se aclara al considerar que las vulnerabilidades biológicas y cognitivas de un individuo (la diátesis) interactúan de manera compleja con eventos estresantes específicos en su entorno, lo que contribuye al desarrollo y la persistencia del trastorno. Es fundamental destacar que los casos de TAG se han convertido en un punto focal de estudio en el contexto del modelo de diátesis-estrés. Se investiga detenidamente cómo estas vulnerabilidades en la biología y el pensamiento de una persona interactúan con los eventos estresantes en sus vidas para desencadenar el TAG (170).

En este proceso, la "vulnerabilidad cognitiva" emerge como un concepto clave (169). Esta vulnerabilidad implica que algunas personas tienden a percibir constantemente situaciones como amenazantes, incluso cuando no lo son, y experimentan dificultades para sentirse seguras o tener un sentido de control en sus vidas. Las personas propensas a los trastornos de ansiedad tienen patrones cognitivos relacionados con la amenaza o el peligro que se asocian con la aceptación, la competencia y el control, como se mencionó previamente (169). Esta percepción constante de amenaza se relaciona directamente con su sentido de aceptación, competencia y control en sus procesos mentales.

En cuanto a las causas de esta "vulnerabilidad" (también conocida como "diátesis"), se ha descubierto que factores genéticos, experiencias traumáticas en la infancia, como el abuso, y ciertos patrones de pensamiento pesimistas, como la desesperanza, contribuyen a su desarrollo (171). En la Figura 7, se muestra la teoría Diátesis-Estrés:

Figura 3.

Teoría Diátesis-Estrés



Nota: Tomado de Hoisington AJ (172).

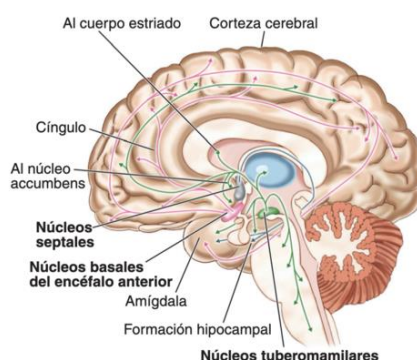
3.5.2. Neuroanatomía del TAG

Desde una perspectiva neuroanatómica, la ansiedad se origina a través de una compleja red de procesos cerebrales. Comienza con la percepción de un estímulo condicionado de amenaza, que es procesado por el tálamo anterior, y posteriormente transmitido al núcleo lateral de la amígdala, para finalmente llegar al núcleo central de la misma. El núcleo central juega un papel fundamental al coordinar la respuesta autonómica y de comportamiento, al diseminar la información que ha recibido (149). El proceso se desarrolla de la siguiente manera:

- A través del cuerpo estriado se da la activación musculoesquelética de “lucha o huida”, preparando al cuerpo para responder ante una amenaza percibida.
- En el núcleo hipotalámico, se produce la activación del sistema nervioso simpático, desencadenando cambios fisiológicos como aumento del ritmo cardíaco y sudoración.
- El núcleo de accumbens se encarga de regular la respuesta emocional, las disfunciones en esta área contribuyen a la dificultad de experimentar emociones positivas y desarrollar preocupación constante, así como dificultad para relajarse.

Figura 8.

Neuroanatomía del TAG Part 1

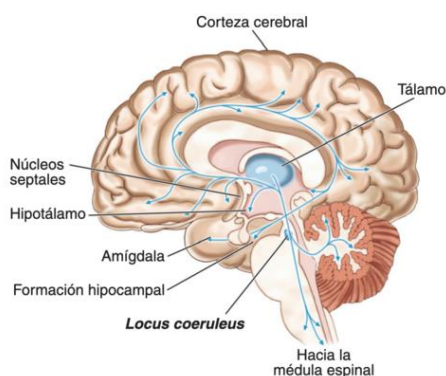


Nota: Tomado de Herlyn S (149).

- El núcleo parabraquial responde al estímulo con un aumento en la frecuencia respiratoria, preparando así al organismo para una respuesta más aguda al proporcionar una mayor cantidad de oxígeno a los músculos y órganos.
- La región gris periacueductal por su parte, desempeña un papel fundamental al desencadenar comportamientos defensivos y posturas de congelamiento.
- La conexión con el locus ceruleus culmina en una mayor liberación de noradrenalina, lo que resulta en síntomas sudoración, dilatación pupilar, piloerección y elevación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Por otra parte, la conexión del locus ceruleus con el núcleo paraventricular del tálamo genera una respuesta hormonal al estrés que se da por medio de liberación de neuropéptidos y adrenocorticoides.

Figura 9.

Neuroanatomía del TAG Part 2

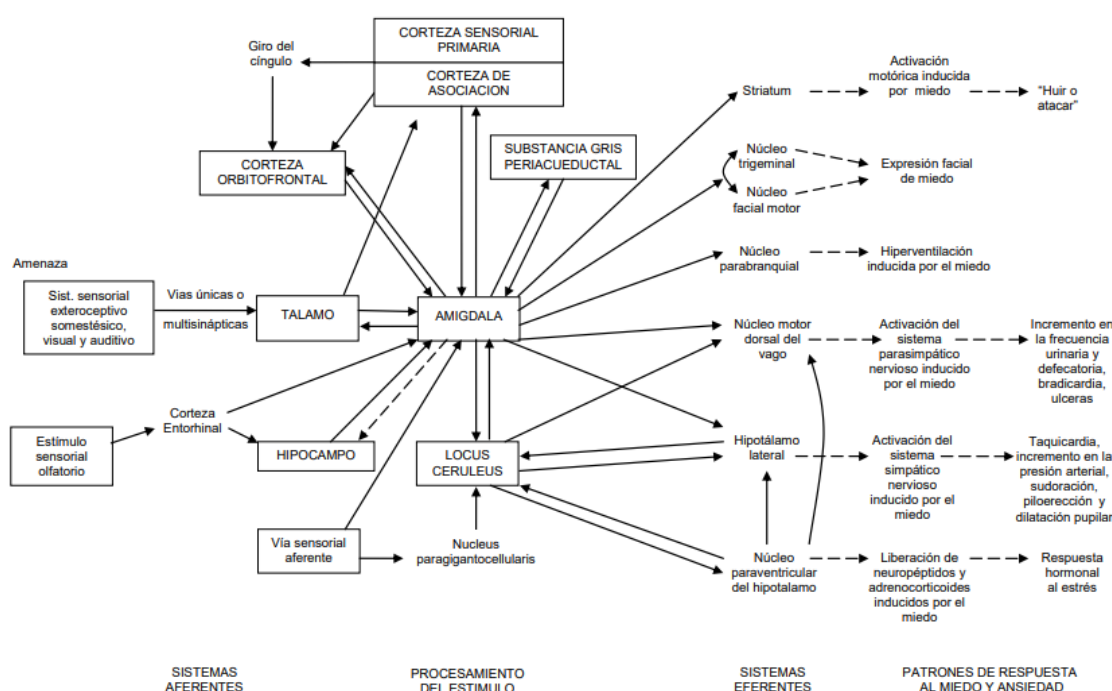


Nota: Tomado de Herlyn S (149).

- El núcleo dorsal del vago (que también recibe señales del locus ceruleus y del hipotálamo) eleva el tono del sistema parasimpático, lo que aumenta la frecuencia de defecaciones y micciones, úlceras gastrointestinales y bradicardia.
- Por último , el núcleo trigémino y el área motora facial generan la expresión facial característica de miedo y ansiedad (149).

Figura 10.

Modelo Neuroanatómico de la Ansiedad



Nota: Tomado de Herlyn S (149).

3.5.3. Mecanismos Neurobiológicos implicados en la Etiopatogenia del TAG

Entre los mecanismos neurobiológicos que se han propuesto para explicar la etiopatogenia se encuentran los siguientes:

-Hiperactividad del sistema adrenérgico: El sistema adrenérgico es una parte del sistema nervioso que responde a la liberación de la hormona noradrenalina (también conocida como norepinefrina). Se postula que, en personas con trastornos de ansiedad, este sistema es hiperactivo, lo que significa que libera más noradrenalina de lo normal. El locus coeruleus,

una región en el tronco encefálico se encarga de regular las respuestas al miedo y el estado de alerta, y parece estar involucrado en esta hiperactividad.

-Hipersensibilidad de los receptores β -adrenérgicos: Los receptores β -adrenérgicos son sitios en las células que responden a la noradrenalina. En personas con ansiedad, estos receptores son más sensibles de lo habitual, lo que significa que reaccionan de manera más intensa a la noradrenalina. Esto puede aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial, ya que son efectos típicos de la estimulación de estos receptores.

-Hiposensibilidad de los receptores GABA-benzodiacepínicos: El GABA es un neurotransmisor que normalmente tiene un efecto calmante en el cerebro, inhibiendo la actividad neuronal. Los receptores GABA-benzodiacepínicos son sitios en las células que responden a este neurotransmisor. En personas con ansiedad, estos receptores parecen ser menos sensibles de lo normal, lo que significa que el efecto inhibitor del GABA se ve disminuido, lo que podría contribuir a la excitación neuronal asociada con la ansiedad.

-Hipersensibilidad de quimiorreceptores de lactato y CO₂: Dentro del contexto de la ansiedad, se ha observado que algunos pacientes pueden tener una hipersensibilidad en los quimiorreceptores que detectan el lactato y el dióxido de carbono (CO₂). Estas sustancias químicas desempeñan un papel en la regulación del pH sanguíneo, que es el equilibrio ácido-base en la sangre. Cuando los quimiorreceptores son hipersensibles, significa que son muy sensibles a las fluctuaciones normales de estas sustancias en el cuerpo. En condiciones normales, el organismo experimenta cambios en los niveles de lactato y CO₂ como parte de sus procesos metabólicos regulares, como la producción de energía. Sin embargo, en individuos con hipersensibilidad en estos quimiorreceptores, estos cambios normales pueden ser interpretados de manera errónea como amenazas o peligros. Esto desencadena una respuesta de alerta exagerada, que es una característica común de la ansiedad.

-Hipersensibilidad en los receptores 5HT del locus ceruleus: Los receptores 5HT son los receptores de serotonina. En el locus ceruleus, una región del cerebro, estos receptores son hiperactivos, lo que significa que son muy sensibles a la serotonina. Esto puede resultar en un aumento de la actividad adrenérgica, que está relacionada con la respuesta del cuerpo al estrés y al miedo.

-Disminución de los receptores 5HT₁ presinápticos en la corteza prefrontal: En la corteza prefrontal, una región del cerebro involucrada en funciones cognitivas superiores y la regulación de las emociones, los receptores 5HT₁ presinápticos, que normalmente ayudan a

regular la liberación de serotonina, están disminuidos. Esto puede afectar la capacidad del cerebro para regular la serotonina de manera adecuada.

-Hiperactividad serotoninérgica en la vía rafe-amígdala-corteza prefrontal: La vía rafe-amígdala-corteza prefrontal es una ruta en el cerebro que se relaciona con el procesamiento de las emociones y la memoria. En el contexto de la ansiedad, esta vía parece ser hiperactiva, lo que significa que la serotonina está siendo liberada en exceso en esta área, lo que puede contribuir a la ansiedad.

-Hipoactividad serotoninérgica en la vía rafe-sustancia gris periacueductal: La vía rafe-sustancia gris periacueductal está involucrada en la respuesta del cuerpo a situaciones de peligro y el control del dolor. En personas con ansiedad, este sistema parece funcionar más lentamente de lo normal. Esto significa que cuando se enfrentan a situaciones estresantes o dolorosas, su cuerpo puede tener dificultades para responder de manera efectiva. Pueden sentirse más abrumados por el estrés o experimentar más dolor de lo que sería típico en otras personas.

-Hiperactividad Dopaminérgica con Hiposerotoninergia en la rafe-sustancia gris: Esta combinación puede contribuir a la ansiedad al causar pensamientos intrusivos y comportamientos repetitivos. La ansiedad a menudo está acompañada de preocupaciones constantes y pensamientos obsesivos, y esta hiperactividad dopaminérgica podría exacerbar estos síntomas.

-Hipoactividad Dopaminérgica: Cuando hay una hipoactividad en el sistema dopaminérgico, puede aumentar la susceptibilidad a la fobia social. Las personas con fobia social experimentan ansiedad intensa en situaciones sociales, y una disminución en la actividad dopaminérgica podría contribuir a este miedo irracional a las interacciones sociales.

Hiperactividad del Factor de Crecimiento Regulador (FCR): La función principal del FCR es estimular el crecimiento y la multiplicación de las células, así como también promover la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Cuando el FCR está hiperactivo, significa que está más activo de lo normal, y se ha descubierto que esta hiperactividad hace que ciertos genes asociados con el estrés y la ansiedad se activen en nuestro cuerpo. Esto puede aumentar la sensación de ansiedad en las personas y hacer que se sientan más estresadas.

Hipersensibilidad de los receptores de colecistoquinina (CCK): La colecistoquinina (CCK) es un péptido que cumple funciones tanto como neurotransmisor como hormona en el sistema gastrointestinal. La CCK tiene un papel en la inducción de la ansiedad y ataques de pánico tanto en seres humanos como en animales. Cuando los receptores de CCK son hipersensibles, ósea que reaccionan de manera más intensa de lo normal a la CCK, pueden provocar una mayor sensación de ansiedad y, en algunos casos, ataques de pánico. Se ha descubierto que bloquear o antagonizar la acción de la CCK tiene un efecto ansiolítico, es decir, reduce la ansiedad. Cuando se impide que la CCK actúe en sus receptores, se disminuye la probabilidad de experimentar ansiedad y ataques de pánico. Esto sugiere que la CCK tiene un papel clave en el desencadenamiento de la ansiedad y que su bloqueo puede tener un efecto tranquilizador.

Estos mecanismos, están relacionados con diversas regiones cerebrales como:

Amígdala: Una parte del cerebro que está involucrada en la respuesta emocional y la percepción de la amenaza. Es particularmente importante en la generación de respuestas de ansiedad.

Corteza Prefrontal: Esta área cerebral se asocia con la toma de decisiones, el control de impulsos y la regulación de las emociones. Tiene un rol en la modulación de la ansiedad.

Hipocampo: Esta relacionado en la formación y recuperación de la memoria. También tiene un papel en la ansiedad, especialmente en la evaluación de situaciones y eventos pasados.

Tálamo: Actúa como una especie de "estación de retransmisión" en el cerebro, transmitiendo información sensorial. Puede influir en cómo percibimos y respondemos al entorno.

Sustancia Periacueductal: Relacionada con la respuesta al dolor y la amenaza. Puede contribuir a la respuesta de ansiedad en situaciones de peligro.

Cíngulo: Implicado en la regulación de las emociones y la atención. Tiene un papel en la respuesta a estímulos emocionales.

Locus ceruleus: Un núcleo en el cerebro que regula la liberación de noradrenalina, un neurotransmisor relacionado con el estrés y la ansiedad.

Cerebelo: Tradicionalmente asociado con el control motor, pero también se ha relacionado con la modulación de las emociones y la ansiedad.

Estos mecanismos interactúan con sistemas de neurotransmisores como el sistema serotoninérgico (relacionado con la serotonina), el sistema noradrenérgico (relacionado con la noradrenalina) y el sistema gabaérgico (relacionado con el neurotransmisor GABA). Estos sistemas neurotransmisores desempeñan un papel fundamental en la regulación de la ansiedad. Por ejemplo, la serotonina y la noradrenalina están relacionadas con el estado de ánimo y la respuesta al estrés, mientras que el GABA tiene un efecto calmante en el cerebro.

Todos estos componentes y sistemas interactúan en la regulación de la ansiedad. Cuando estos mecanismos no funcionan de manera adecuada o están desequilibrados, pueden contribuir al desarrollo del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). (149).

3.5.4. Trastorno de Ansiedad Generalizada y su Impacto en el Tálamo, Locus ceruleus, la Amígdala y el Hipotálamo

En el proceso de ansiedad ante situaciones de amenaza o estrés, diversas estructuras cerebrales interactúan de manera coordinada. Todo comienza en el tálamo, que es una estructura cerebral ubicada en el centro del diencefalo. El tálamo actúa como una especie de estación de retransmisión para la información sensorial que proviene del entorno. Su función principal es recibir estímulos ambientales a través de los sentidos, como la vista, el oído y el tacto, y transmitir esta información a diferentes partes del cerebro, incluida la corteza cerebral. La corteza cerebral es la capa externa del cerebro responsable de procesar y comprender esta información.

Es así como en situaciones de peligro o cuando se detecta una amenaza en el entorno, el tálamo desempeña un papel crucial al retransmitir señales sensoriales relevantes a la amígdala. La amígdala, se encuentra ubicada en el lóbulo temporal, esta se encarga de procesar estas señales rápidamente y desencadena respuestas físicas y emocionales para lidiar la amenaza percibida. Es así como la amígdala actúa como un centro regulador que procesa información tanto del entorno externo (exteroceptiva) como del cuerpo (interoceptiva), generando respuestas de ansiedad tanto a nivel fisiológico como conductual. (158).

Además de su función en la respuesta al miedo y la ansiedad, la amígdala está vinculada a la detección de amenazas y eventos emocionales. (159) Participa en la adquisición y expresión del miedo condicionado, y se ha demostrado que puede mantener una respuesta de estrés incluso después de que la amenaza haya desaparecido. (160). Esto se ha observado en estudios con animales, como ratas expuestas al olor de depredadores. En estos estudios,

se ha encontrado que las células específicas dentro de la amígdala, llamadas células piramidales basolaterales (BLA), experimentan cambios estructurales. Estos cambios incluyen un aumento en la longitud de las células, la formación de más dendritas (las estructuras de las células que reciben señales) y espinas dendríticas (proyecciones pequeñas en las dendritas que están involucradas en la comunicación entre neuronas). Estos cambios estructurales en las células de la amígdala pueden contribuir a la persistencia de las respuestas de estrés y miedo en el tiempo, incluso después de que la amenaza inicial haya desaparecido. Esto subraya la importancia de la amígdala en la regulación de las respuestas emocionales y cómo puede influir en la forma en que las personas y los animales procesan y recuerdan las experiencias estresantes y aterradoras. (161).

Otro componente crucial en el procesamiento de la ansiedad es el locus ceruleus, que actúa como un centro de procesamiento de información tanto interna como externa. Recibe información interna a través del tallo cerebral, que es la parte inferior del cerebro que conecta con la médula espinal y controla muchas funciones automáticas del cuerpo, como los niveles de estrés o el estado de alerta. Además, el locus ceruleus envía señales nerviosas a la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, la corteza y la médula espinal, y estas conexiones son fundamentales en la regulación del comportamiento ansioso en respuesta a cambios fisiológicos en el organismo. También recibe información externa de regiones cerebrales como la corteza ínsula y la corteza orbital, que están involucradas en la percepción y el procesamiento de estímulos del entorno y las emociones relacionadas. Esta información externa puede alertar al locus ceruleus sobre posibles amenazas o situaciones estresantes en el ambiente, activándolo en consecuencia. (158) Por ello, también es un centro de ansiedad, debido a que se activa por los cambios fisiológicos del organismo.

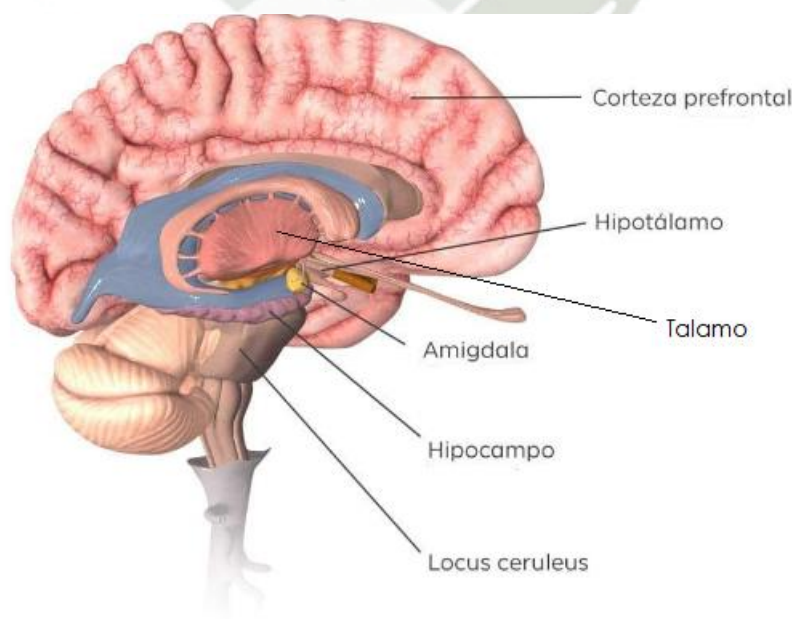
Existe una conexión entre el hipotálamo y la amígdala la cual es esencial en la regulación de respuestas emocionales y de estrés. Estas dos estructuras cerebrales están interconectadas a través de una red de fibras nerviosas que facilitan la comunicación entre ellas. El hipotálamo, una estructura cerebral clave ubicada en el diencefalo, justo debajo de la corteza cerebral, desempeña un papel esencial en la regulación de diversas funciones corporales, especialmente en respuesta al estrés. Cuando una persona se enfrenta a una situación estresante o amenazante, el hipotálamo se activa, lo que desencadena una serie de respuestas en el cuerpo. Una de estas respuestas implica la activación del sistema nervioso simpático, específicamente a través del hipotálamo lateral, preparando al cuerpo para lidiar con la amenaza al aumentar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la movilización de energía.

Además de su papel en la activación del sistema nervioso simpático, el hipotálamo también está involucrado en la liberación de hormonas y neuropéptidos relacionados con el estrés, como el factor liberador de corticotropina (CRF), la vasopresina y la oxitocina.

El hipotálamo tiene conexiones con dos núcleos específicos que desempeñan un papel importante en la regulación de la respuesta al estrés y que liberan los neuropéptidos mencionados. Primeramente, el Núcleo Paraventricular (PVN) el cual es conocido por su función en la regulación de la respuesta neuroendocrina al estrés, ya que contiene neuronas que producen y liberan CRF, que estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) desde la glándula pituitaria anterior, contribuyendo a la respuesta al estrés. Además, el PVN regula la liberación de otras hormonas hipofisarias y juega un papel en el equilibrio de agua y sal en el cuerpo. Por otro lado, el Núcleo Supraóptico (SON) es otra región hipotalámica que produce la hormona antidiurética, también conocida como vasopresina. La vasopresina desempeña un papel importante en la regulación del equilibrio de agua en el cuerpo y, en situaciones de estrés, también puede influir en la respuesta hormonal al estrés. (158).

Figura 11.

Trastorno de Ansiedad Generalizada y su Impacto en el Tálamo, Locus ceruleus, la Amígdala y el Hipotálamo



Nota: Tomado de Goddard A, Charne D y Charney D (158).

3.5.5. Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y su Relación con el Sistema Hipotálamo-Hipófisis

El hipotálamo, también denominado órgano endocrino, está situado en la porción más ventral del diencefalo, formando la parte anterior de las paredes laterales y base del tercer ventrículo. Está constituido por una matriz laxa de neuronas, divididas en una región lateral y otra medial, ubicadas debajo del tálamo. Aunque realiza una multiplicidad de funciones importantes en el organismo, es relevante por ser una de las estructuras del sistema límbico que se encarga del control de la expresión fisiológica de las emociones como la ansiedad (151). Siendo un componente esencial del sistema nervioso central, el hipotálamo sirve como el principal vínculo entre los sistemas nervioso, endócrino e inmunológico. Dada su capacidad para acceder a información sensitiva de todo el cuerpo y su habilidad para integrar respuestas autónomas y funciones endocrinas con el comportamiento, desempeña un papel crucial en la regulación de la homeostasis y la respuesta a situaciones de emergencia

Además, el hipotálamo forma parte del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA), el cual trata de un sistema neuroendocrino que participa en la producción de la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica, la corticotropina pituitaria y el cortisol suprarrenal (152). El eje HPA destaca por su importancia en la mediación de la respuesta del estrés al cuerpo, pero también se reconoce por su intervención en la regulación de las emociones del organismo (153). El hipotálamo se comunica con la glándula hipofisaria a través neuronas magno-celulares (neurohipófisis), y mensajeros hormonales (adenohipófisis), liberados por neuronas parvo-celulares, conocidos como factores liberadores o inhibidores los cuales son:

- Factores liberadores: Corticotropina (CRF), gonadotropinas (CRH) y hormona del crecimiento (GHRH).

- Factores inhibidores: Hormona del crecimiento (GHIF) y prolactina (PIF)

La glándula hipófisis se encuentra alojada en el espacio óseo denominado silla turca, en la base del cráneo, y está dividida estructuralmente en: adenohipófisis (hipófisis anterior), neurohipófisis (hipófisis posterior) y el lóbulo intermedio. Su funcionamiento se encuentra bajo la influencia y regulación del sistema nervioso central, específicamente a través del hipotálamo. La adenohipófisis juega un rol central en la regulación endócrina del organismo. Se conecta con el hipotálamo a través del sistema porta, el cual transporta hormonas conocidas como factores liberadores o inhibidores (previamente mencionados), regulando así la secreción hormonal de la adenohipófisis, de acuerdo de las demandas. Por otra parte,

la neurohipófisis se conecta con el hipotálamo directamente a través de un tracto nervioso. Frente a estímulos nerviosos, libera dos tipos de hormonas, la oxitocina (OXT) y la vasopresina, también conocida como hormona antidiurética (ADH). La función principal de la vasopresina es actuar como antidiurético, reduciendo la producción de orina y favoreciendo la reabsorción de agua en los riñones. Su secreción es estimulada, durante la actividad física o en respuesta a un estímulo estresante, lo que conduce a un incremento en la presión arterial a través de la vasoconstricción. Su acción promueve la liberación de Hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de Factor liberador de gonadotropinas (CRH). Por su parte la oxitocina en respuesta al estrés donde el individuo no encuentra conductas de afrontamientos adecuadas es liberada para que, en conjunto con la CRH, reduzcan la liberación de Hormona adrenocorticotropa (ACTH). Las glándulas suprarrenales constan de dos zonas claramente definidas llamadas corteza suprarrenal y médula suprarrenal. Su actividad es mediada por el sistema nervioso autónomo y la Hormona adrenocorticotropa (ACTH). Las glándulas suprarrenales se encuentran situadas en la cara anterosuperior de los riñones y cumplen una importante función en la respuesta a estímulos estresantes, secretando corticoides (principalmente cortisol en la corteza suprarrenal) y catecolaminas (principalmente adrenalina en la médula suprarrenal) hacia el torrente sanguíneo. Respecto a la corteza suprarrenal su función está gobernada por el sistema nervioso central a través del hipotálamo.

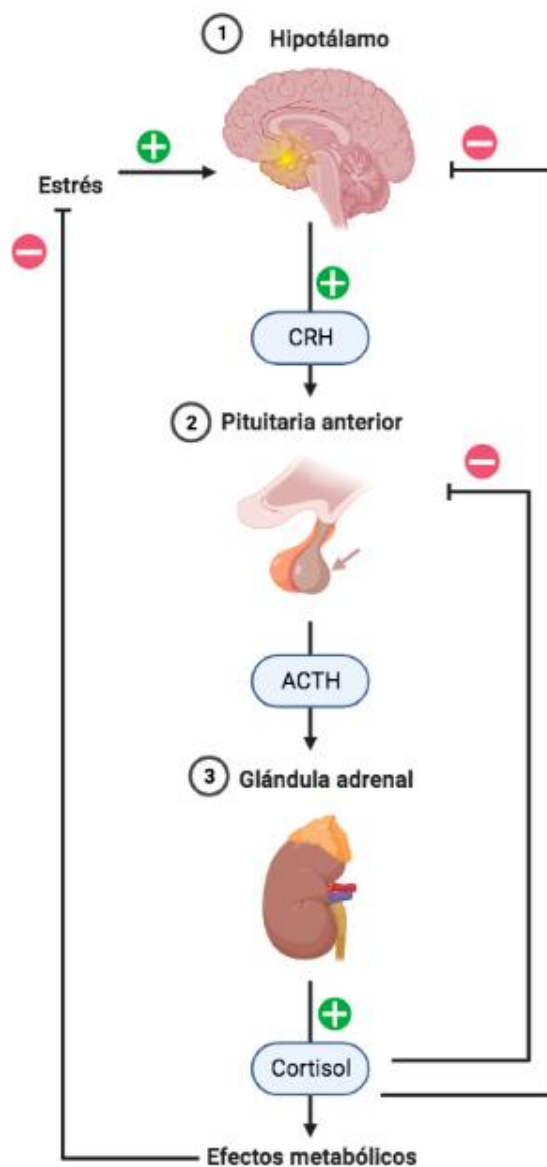
Es así como, frente a un estresor, el hipotálamo secreta Factor liberador de corticotropina (CRF) al sistema porta que provoca la secreción de Hormona adrenocorticotropa (ACTH) por parte de la adenohipófisis al torrente sanguíneo. Este proceso conduce en, cuestión de minutos, a la estimulación de la corteza suprarrenal y la liberación de cortisol al torrente sanguíneo. Mientras que la médula suprarrenal sintetiza Adrenalina (A) y Noradrenalina (NA), que son liberadas en respuesta a impulsos regulatorios provenientes del sistema nervioso simpático, ante situaciones de estrés percibido. La Noradrenalina mantiene el tono vasomotor y la presión arterial, mientras que la Adrenalina participa en la reacción de lucha o huida, incrementando la frecuencia cardíaca, respiratoria y las contracciones musculares.

Activado el sistema nervioso autónomo, se activa paralelamente el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, un sistema de regulación hormonal que se activa ante situaciones de estrés. Las respuestas efectuadas por el sistema nervioso autónomo y el eje HPA, son activadas frente a casos de estrés agudo y estrés crónico que se presentan por ejemplo del trastorno de ansiedad generalizada. Es así que cuando el organismo se enfrenta a un estímulo estresante, el

hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que actúa sobre la hipófisis para estimular la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) viaja por el torrente sanguíneo hasta las glándulas suprarrenales, donde induce la síntesis y liberación de cortisol. El cortisol es una hormona que tiene múltiples efectos sobre el metabolismo, la inflamación y el sistema inmunitario, y que ayuda al organismo a adaptarse al estrés. La influencia del cortisol se extiende a diversas células del cuerpo humano, ya que la mayoría de estas poseen receptores específicos para esta hormona. El cortisol incrementa el nivel de glucosa en sangre, inhibe la actividad del sistema inmune y regula el metabolismo, facilitando así la adaptación a situaciones ambientales cambiantes. Luego de que es superado el estresor devuelve al organismo su estado de homeostasis gracias a que el cortisol también ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), respectivamente. De esta forma, se mantiene un equilibrio entre la activación y la desactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. En condiciones normales, la actividad del eje está regulada por el ritmo circadiano del reloj biológico de la esteroidogénesis y mecanismos de retroalimentación negativa mediados por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona liberadora de corticotropina CRH y el cortisol (155). La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es liberada periódicamente por el hipotálamo. Produce cambios en los niveles de cortisol a lo largo del día, por la mañana niveles máximos (6-8 a. m., 7-25 $\mu\text{g/dL}$) y más bajo por la noche (11 p. m.); 2-14 $\mu\text{g/dl}$) porque el eje HPA se encuentra controlado por el ritmo circadiano (156). Sin embargo, puede sufrir de disturbios durante períodos de síntomas neuropsiquiátricos (157). Es así que en individuos con TAG, se observa una hiperactividad del eje HPA, lo que significa una liberación excesiva y prolongada de cortisol. Este cortisol crónicamente elevado puede contribuir a la manifestación y exacerbación de síntomas ansiosos. La retroalimentación negativa natural del sistema, donde el cortisol inhibe la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), se ve comprometida, perpetuando el ciclo de respuesta al estrés. Es así como esta alteración puede contribuir a los síntomas ansiosos crónicos y a la respuesta exagerada al estrés en estas personas. (154)

Figura 12.

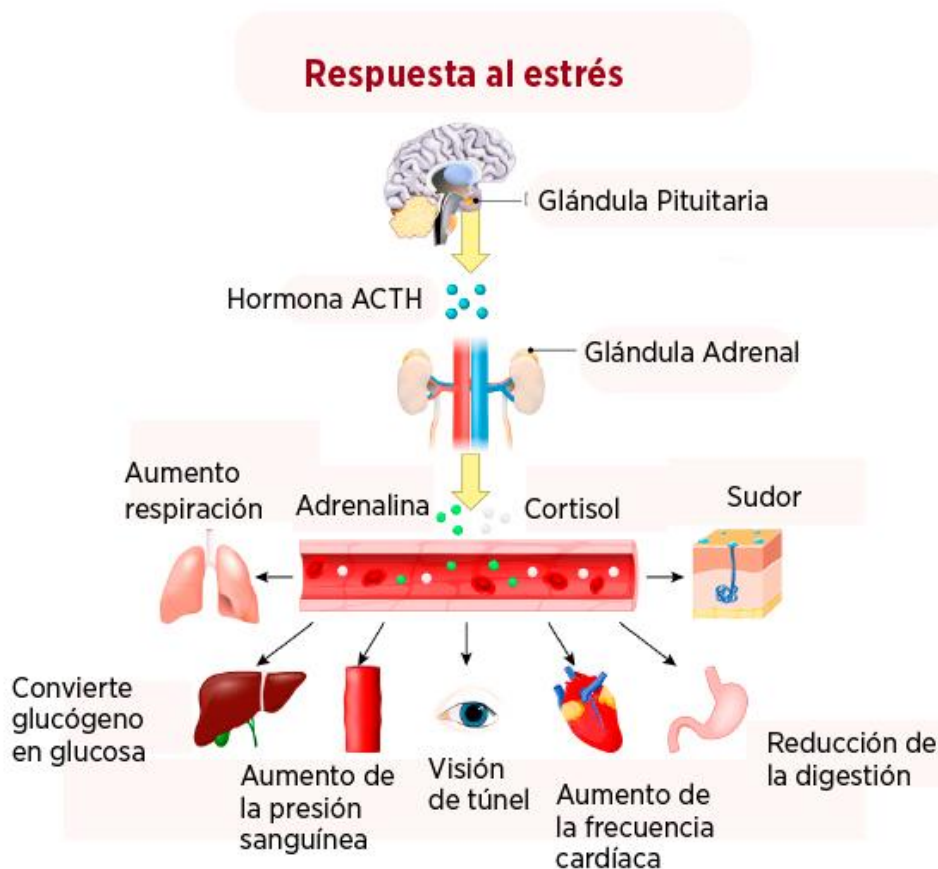
Representación esquemática del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal



Nota: Tomado de la Revista rumiNews (209)

Figura 13.

Desglose de la conexión del eje Hipotálamo-Hipofisario-Suprarrenal en la Respuesta al Estrés y sus respuestas fisiológicas



Nota: Tomado de la Revista rumiNews (209)

3.5.6 Simbiosis Disruptiva: La Relación entre el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y la Microbiota Intestinal

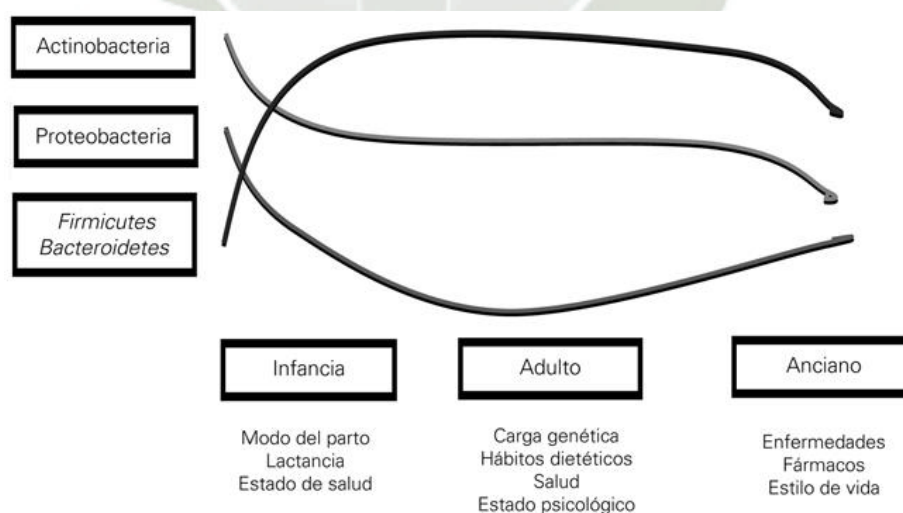
En los últimos años, se ha suscitado un amplio debate sobre cómo la microbiota intestinal, que es la comunidad de microorganismos que habita en nuestros intestinos, tiene el potencial de influir en trastornos neuropsiquiátricos. Este debate se centra en la relación entre el desarrollo y la función cerebral. Se respalda con evidencia de estudios de laboratorio y ensayos clínicos que han examinado a fondo a individuos con desequilibrios en la composición y diversidad de la microbiota intestinal, especialmente aquellos que presentan enfermedades neurológicas y trastornos psicológicos. (162). El estudio del microbioma y su relación con los trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión, el estrés y la ansiedad, ha revelado conexiones prometedoras.

La microbiota intestinal también conocida como flora intestinal, engloba un vasta comunidad de microorganismos incluyendo millones de bacterias, arqueas, eucariotas y virus que habitan en el aparato digestivo. (163). Se estima que el número total de microorganismos que componen la microbiota es de en 10×10^{14} , una cifra diez veces mayor que el total de nuestras células. La composición de la microbiota experimenta variaciones a lo largo de la vida de un individuo. En los primeros años, la microbiota se ve moldeada por factores como el tipo de parto y la elección entre lactancia materna o artificial, dando lugar a la predominancia de bacterias pertenecientes a las Actinobacterias, especialmente del género Bifidobacterias.

A medida que avanzamos hacia la edad adulta, diversos elementos, como el estilo de vida y los hábitos dietéticos contribuyen significativamente a la sustitución gradual de la microbiota por bacterias asociadas a los filos Bacteroidetes y Firmicutes. Este fenómeno subraya la adaptabilidad continua de la microbiota en respuesta a diversas influencias a lo largo de la vida de un individuo resaltando su complejidad dinámica y su capacidad para adaptarse a las condiciones cambiantes del entorno interno y externo. (210)

Figura 14.

Transformación de la microbiota durante el curso de la vida



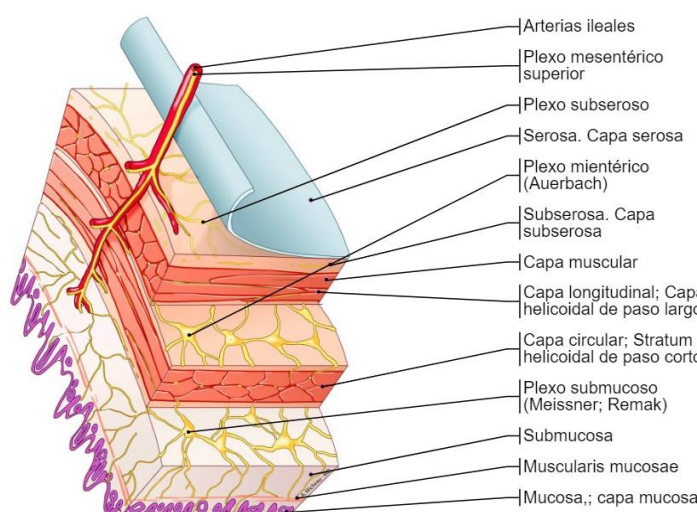
Nota: Tomado de Neurología.com (210)

Al mismo tiempo es importante destacar al sistema nervioso entérico (SNE), el cual constituye una intrincada red de neuronas y células gliales que inervan la pared del tubo digestivo. Esta organizado en dos plexos fundamentales, el plexo submucoso o de Meissner,

encargado de regular la secreción de fluidos y la absorción de nutrientes, y el plexo mientérico o de Auerbach, que controla la contracción muscular para el peristaltismo intestinal. Durante el desarrollo embrionario, el SNE toma forma a partir de células migratorias que se desplazan desde la cresta neural hacia el tubo digestivo en desarrollo, un proceso que precede a la formación del cerebro y la médula espinal. Estas células precursoras se especializan en neuronas y células gliales del SNE, organizándose en complejas redes para supervisar la función gastrointestinal. Cabe destacar que el SNE exhibe la notable capacidad de operar de manera autónoma, prescindiendo de una conexión directa con el sistema nervioso central (SNC). La interrelación del SNE con el microbioma intestinal comienza en los primeros años de vida, cuando el microbioma se establece influenciado por factores como el modo de parto, la dieta, el uso de antibióticos y otros aspectos ambientales y de estilo de vida. Esta conexión es crucial ya que el SNE es responsable de controlar la función gastrointestinal, y la comunicación bidireccional con la microbiota intestinal es esencial para mantener la homeostasis intestinal. Durante la colonización temprana de la microbiota, los microbios establecen una estrecha interacción con el SNE, influyendo en su desarrollo y función mediante complejas señales moleculares y acciones de las células del SNE.

Figura 15.

Partes del sistema nervioso en el tubo digestivo: Plexos y Subdivisiones



Nota: Tomado de Imaios.com. (211)

El desarrollo temprano del SNE se ve modulado por factores de señalización molecular, incluyendo las interacciones entre la microbiota y las células del SNE. Experiencias tempranas, como el estrés materno durante el embarazo y el parto, pueden ejercer influencia en el desarrollo tanto del SNE como de la microbiota intestinal. El estrés prenatal y postnatal puede alterar la composición y diversidad de la microbiota, impactando la función del SNE. La interacción temprana entre el SNE y la microbiota es vital para un desarrollo y función adecuados, y las experiencias tempranas, incluyendo el estrés materno, pueden influir en esta interacción, afectando la función gastrointestinal a largo plazo. El estrés crónico ejerce efectos negativos en el organismo, particularmente en el sistema gastrointestinal. Esta consecuencia se deriva de un aumento en la presencia de células del sistema inmunológico y del sistema nervioso en el intestino. La activación resultante de estas células tiene el potencial de modificar la barrera intestinal, incrementando su permeabilidad y volviéndola más susceptible a la inflamación.

Otro punto muy importante se encuentra en los términos de eubiosis y disbiosis. La eubiosis denota un estado de armonía y equilibrio en el microbioma, donde diversas especies bacterianas interactúan de manera positiva con el huésped. En este equilibrio, las bacterias beneficiosas prevalecen, contribuyendo a la salud general, el mantenimiento de una función intestinal óptima y la regulación del sistema inmunológico. Este estado es esencial para el bienestar y puede impactar la función neuropsiquiátrica normal.

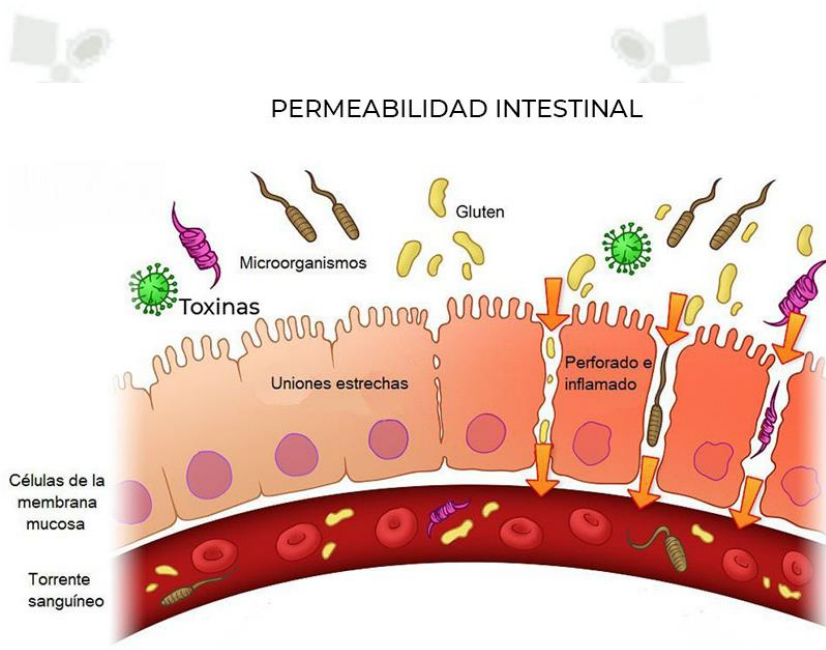
Contrastando, la disbiosis representa un desequilibrio en la comunidad microbiana, marcado por cambios en diversidad, abundancia y composición bacteriana. Causada por factores como dieta poco saludable, estrés crónico, uso excesivo de antibióticos y el entorno, la disbiosis puede tener consecuencias negativas para la salud. (164).

Es así como los trastornos neuropsiquiátricos, como depresión, estrés y ansiedad, afectan considerablemente la calidad de vida a nivel mundial. Investigaciones recientes sugieren posibles vínculos entre la disbiosis microbiana y la manifestación de estos trastornos. Personas con estas patologías pueden presentar alteraciones en la composición de su microbiota debido al aumento de microorganismos potencialmente perjudiciales tales como el *Clostridium* y *Cándida*. Estos cambios en el microbioma podrían influir en la función cerebral, la respuesta al estrés, la inflamación sistémica y la producción de neurotransmisores, factores clave en la regulación del estado de ánimo y la salud mental. La composición y función de la microbiota intestinal pueden afectar la neuro plasticidad y la función cerebral mediante comunicación bidireccional con el cerebro y el sistema nervioso

entérico. Además, la microbiota puede interactuar con el sistema inmunológico y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) para influir en la respuesta al estrés y la inflamación. La comunicación bidireccional entre la microbiota y el cerebro puede ser modulada por factores ambientales y de estilo de vida.

Figura 16.

Enfoque Visual de la Trama compleja de la Permeabilidad Intestinal y sus mecanismos



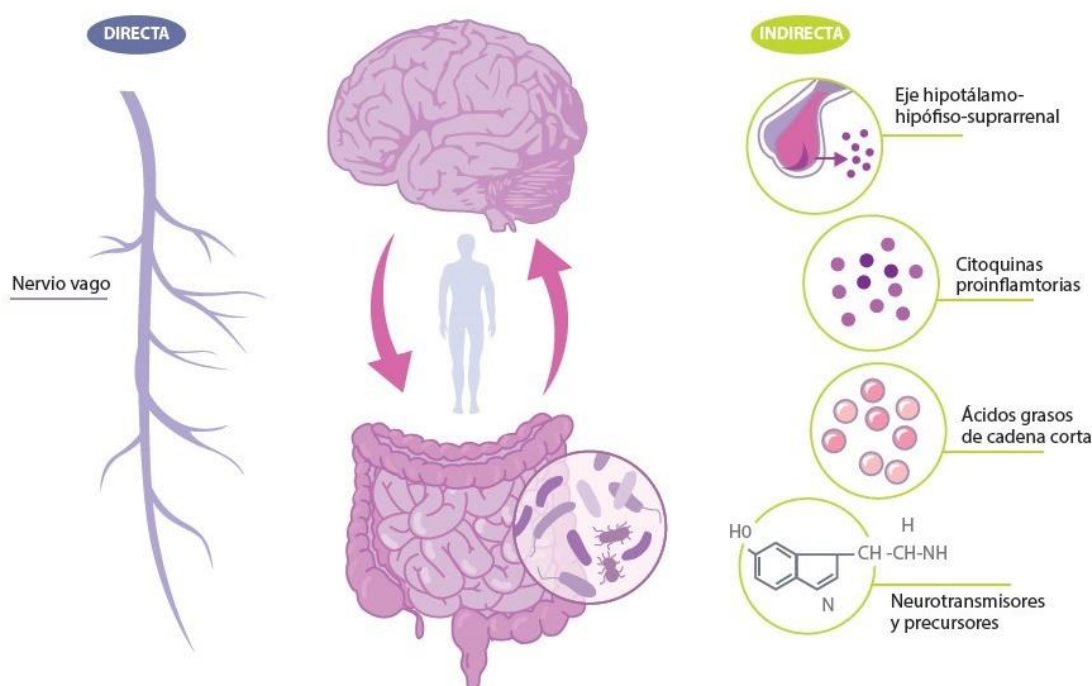
Nota: Tomado de Castell A. (212)

Es por ello que es importante mencionar las Vías de comunicación en el Eje Microbioma-Intestino-Cerebro.

El sistema de comunicación bidireccional conocido como eje microbioma-intestino-cerebro (MIC) constituye una red compleja que conecta el microbioma intestinal, el intestino y el sistema nervioso central (SNC). Este sistema se sustenta en vías de comunicación tanto directas como indirectas, permitiendo una interacción dinámica entre estos componentes.

Figura 17.

Vías de comunicación directas e indirectas del Eje Microbiota-Intestino cerebro.



Nota: Tomado de Biocodex Microbiota Institute (213)

Las diversas vías de comunicación entre el intestino y el cerebro, como la neural, endocrina, inmunitaria y metabólica, conforman un sistema complejo.

Entre estas rutas, el nervio vago destaca como una con tipo de comunicación directa significativa entre ambos órganos. Este décimo par craneal se extiende por el tracto gastrointestinal, transmitiendo información sensorial y motora. Funcionando como el principal nervio parasimpático del sistema neurovegetativo, el nervio vago establece una conexión directa, facilitando la interacción recíproca mediante aferentes y eferentes. Además, sus conexiones con áreas cerebrales como el núcleo del tracto solitario y la amígdala influyen en la regulación emocional, la respuesta al estrés y el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). (213)

Mientras tanto, en el complejo entramado del eje microbiota-intestino-cerebro, la comunicación indirecta se manifiesta en diversas formas tales como:

Las hormonas gastrointestinales, como la colecistocinina, la grelina y la leptina, ejercen una influencia en el comportamiento y la cognición a través del complejo eje intestino-cerebro.

Estas sustancias tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, impactando en regiones clave como el hipotálamo. Destaca la relevancia de las células entero-cromafines, neuroendocrinas en el tracto gastrointestinal, que secretan diversas sustancias, siendo la serotonina (5-HT) la más destacada y vital para el eje intestino-cerebro. La actividad de estas células se ve impulsada por los ácidos grasos de cadena corta producidos por bacterias intestinales. Es notable que ciertos géneros como *Escherichia* y *Enterococcus* también son capaces de producir serotonina. La serotonina, además de funcionar como neurotransmisor y neuromodulador esencial para el eje intestino-cerebro, actúa como señal aferente hacia el cerebro a través de las fibras nerviosas entéricas aferentes y el nervio vago. Esta conexión se relaciona estrechamente con la regulación del estado de ánimo y la ansiedad. A pesar de que la serotonina producida en el intestino no puede trascender la barrera hematoencefálica para afectar directamente los niveles cerebrales, estudios en animales indican que los niveles del precursor de la serotonina (5-HT), el triptófano, modulados por ciertas bacterias intestinales, están asociados a la regulación de la neurotransmisión de la 5-HT en el cerebro. También es importante destacar que las bacterias intestinales, por su parte, poseen la capacidad de sintetizar diversos neurotransmisores, entre ellos la serotonina mencionada previamente, GABA y BDNF. El ácido γ -aminobutírico o GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central puede ser producido a partir de su precursor, el glutamato, por géneros como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Otro neurotransmisor relevante, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), es regulado por la microbiota intestinal. Esta neurotrofina desempeña un papel crucial en la supervivencia de las neuronas, promoviendo el crecimiento, diferenciación y conexión sináptica entre ellas. (164).

Los neuropéptidos, desempeñando un papel crucial en la comunicación entre el intestino y el cerebro siendo un tipo de comunicación indirecta, son liberados por células intestinales en respuesta a la inflamación o la lesión tisular. Estos actúan en áreas cerebrales relacionadas con el dolor y la emoción, como la corteza prefrontal y la amígdala.

También encontramos a las citocinas proinflamatorias, como la interleucina- 1β y el factor de necrosis tumoral- α , ejercen influencia sobre la función cerebral y el comportamiento a través del eje intestino-cerebro. Estas sustancias pueden ser liberadas por células inmunes en el intestino en respuesta a la inflamación o infección, impactando en regiones cerebrales que regulan el estado de ánimo y la cognición, como la corteza prefrontal y el hipocampo.

Luego encontramos a los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato, los cuales son producidos en el colon e intestino distal por bacterias,

especialmente bifidobacterias, a partir de hidratos de carbono no digeribles. Estos AGCC desempeñan funciones reguladoras diversas, como la modulación de la actividad e integridad intestinal, así como la activación de la microglía, las células inmunitarias innatas del cerebro que juegan un papel crucial en la regulación de la supervivencia y las respuestas neuronales. Además, los AGCC pueden atravesar la barrera hematoencefálica, ejerciendo así influencia en la función cerebral.

Es así como el eje microbiota-intestino-cerebro revela una red compleja de comunicación indirecta, especialmente a través del eje hipotálamo-suprarrenal. Este sistema involucra diversas moléculas señalizadoras, como hormonas gastrointestinales, neuropéptidos y citocinas, que actúan como mensajeros entre el sistema gastrointestinal y el cerebro. En este contexto, el hipotálamo desempeña un papel clave al liberar hormonas como el factor liberador de corticotropina (CRF), que inicia una cascada de respuestas a nivel del eje hipotalámico-suprarrenal.

Por lo tanto, cuando la microbiota intestinal se ve afectada por factores como la dieta, el estrés o las infecciones, puede modular la liberación de neurotransmisores y hormonas desde el intestino. Estos compuestos, como la serotonina y los ácidos grasos de cadena corta, pueden influir en la actividad del hipotálamo. La serotonina actúa como una señal neurotransmisora, mientras que los AGCC pueden afectar la función neuronal y la respuesta inflamatoria en el hipotálamo. La actividad del hipotálamo, modulada por estos compuestos, repercute en la respuesta del sistema suprarrenal, que incluye la liberación de hormonas como el cortisol en situaciones de estrés.

La conexión con el eje hipotalámico-suprarrenal agrega una capa adicional a esta comunicación, ya que las señales hormonales liberadas, como el cortisol, impactan en la función cerebral y la respuesta al estrés que es característica en personas con estado de ansiedad. (213)

Por otra parte, se ha confirmado que la salud del microbioma intestinal desempeña un papel crucial tanto en el desarrollo del sistema inmunológico periférico como del central. La evidencia actual también sugiere una asociación entre el aumento de la inflamación y los trastornos vinculados al estrés. Cuando se produce un desequilibrio en la composición del microbioma, se establece una serie de conexiones que afectan directamente al organismo.

Este desequilibrio puede perturbar la integridad del epitelio intestinal, aumentando la permeabilidad y facilitando la translocación de bacterias o sus componentes hacia la

circulación sistémica. Este fenómeno propicia la inflamación que a su vez estimula la expresión elevada de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas activan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHA), desencadenando la liberación de cortisol.

La acción del cortisol, liberado en respuesta a este estímulo, puede intensificar aún más la permeabilidad intestinal. A través de la comunicación del eje intestino-cerebro, este proceso podría desencadenar un estado de neuro inflamación. (164).

En el núcleo de las afecciones neuropsiquiátricas reside la neuro inflamación, una respuesta inmunológica inflamatoria focalizada en el cerebro y la médula espinal. Este proceso involucra la activación de las células gliales, especialmente la microglía y los astrocitos, con la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias. Las células gliales, esenciales para el funcionamiento neuronal, incluyen astrocitos, oligodendrocitos y microglía.

Los astrocitos, con su forma estrellada, alimentan y facilitan la comunicación entre las neuronas y la barrera hematoencefálica. Los oligodendrocitos protegen los axones y generan mielina. La microglía, por su parte, actúa como macrófago residente en el cerebro y puede presentar dos fenotipos: M1, proinflamatorio, y M2, antiinflamatorio. La microglía desempeña un papel crucial en las respuestas neuro inflamatorias y afecta la ruta del triptófano.

Cuando la microglía se activa, adopta el fenotipo M1, liberando citocinas proinflamatorias que afectan el entorno cerebral. Además, en este estado, la microglía sobre activa la enzima Indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), dirigiendo el triptófano hacia la producción de ácido quinolínico en lugar de serotonina. Este cambio conlleva neurotoxicidad en los terminales sinápticos y la generación de exceso de glutamato, que inhibe su captación por los astrocitos, reduciendo el soporte trófico neuronal y amplificando la neurotoxicidad.

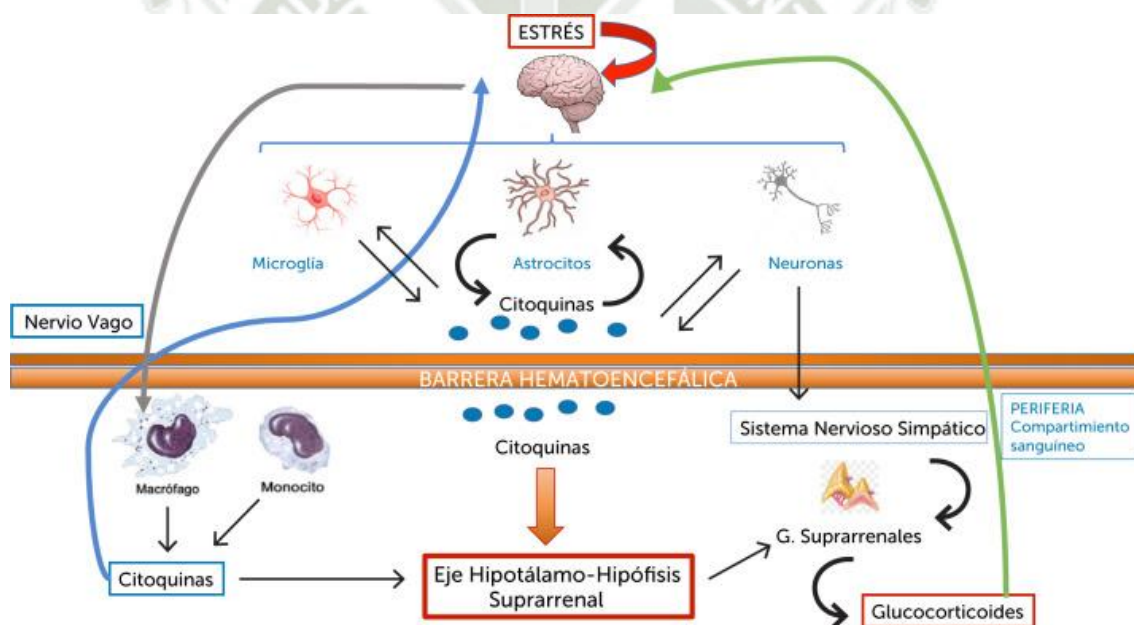
Si el entorno proinflamatorio persiste crónicamente, generando exceso de neurotoxicidad, puede desencadenar patologías neuropsiquiátricas, destacando la depresión y la ansiedad.

El punto de inicio molecular para la neuro inflamación se da mediante la activación del inflammasoma o la vía NLRP3. Cuando esta se activa en el sistema inmune produce neuro inflamación. Esto siempre se genera en respuesta al estrés (microbiológico, psicológico y metabólico). En este caso el estrés psicológico va a activar directamente el fenotipo latente M1. El monocito activado por estrés metabólico o microbiano puede migrar directamente hacia el cerebro y a su vez imbuir a la microglía produciendo mayor cambio fenotípico hacia M1. Además, el monocito que ha migrado junto con microglía inflamada va a

producir mayor cantidad de citocinas proinflamatorias, siendo la más inflamatoria a nivel cerebral la interleucina-1- β (IL-1- β). La síntesis de IL-1- β a través de la liberación de la proteína caspasa-1 produce resistencia al cortisol (desequilibrando el eje HPA) generando un sistema inmune sobre activado produciendo constantemente citocinas proinflamatorias. Esto se considera un sistema de retroalimentación positiva que genera mayor neuro inflamación y, por tanto, mayor conducta ansiosa y depresiva. (215)

Figura 18.

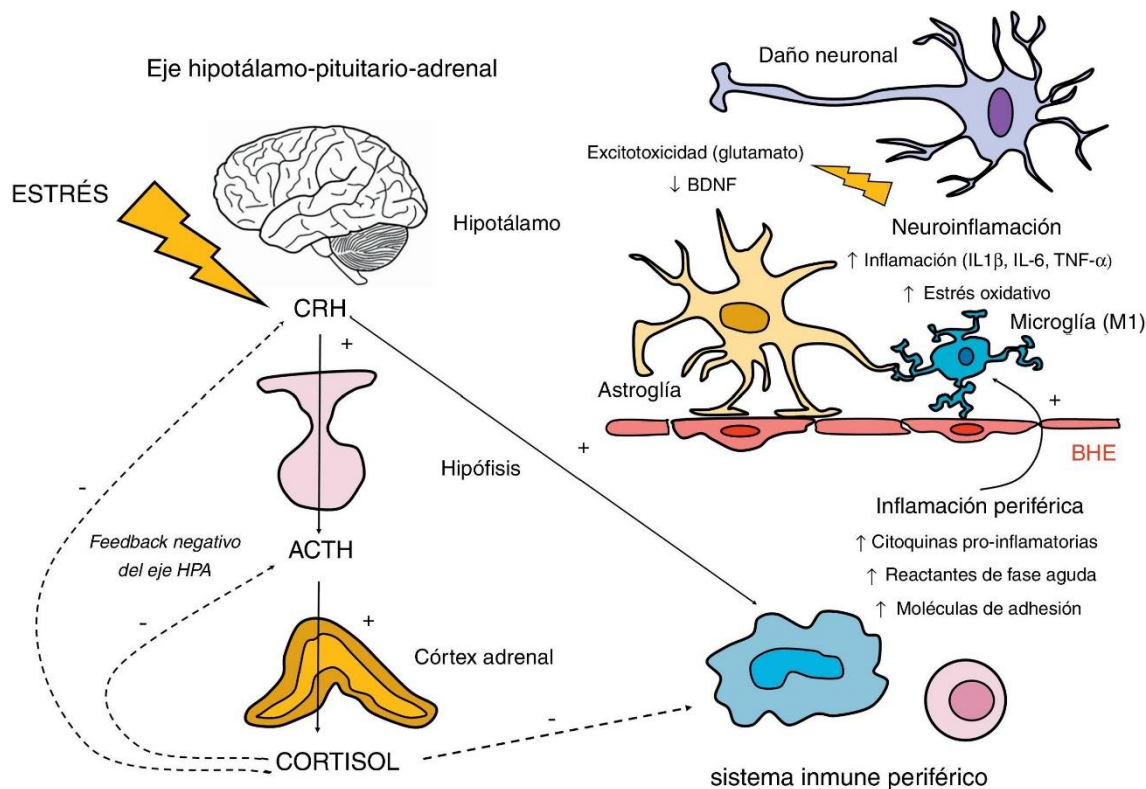
Intersección del Estrés: Impacto en los Ejes Intestino-Cerebro e Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal



Nota: Tomado de Erazo R (214).

Figura 19.

Participación del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema inmunológico en la respuesta neuro inflamatoria.



Nota: Tomado de Soria V (215)

Dentro de este marco abordado, estudios han podido observar alteraciones en la microbiota de individuos afectados por depresión y ansiedad. Habiendo así una conexión entre el desarrollo de estos trastornos mentales y cambios en la composición microbiana intestinal, como la reducción de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospiracea* y *Faecalibacterium*, es por ello que se destaca la importancia de modular la microbiota para alcanzar un estado de equilibrio, conocido como eubiosis antes mencionado. En este contexto, las estrategias de intervención incluyen el uso de psicobióticos, probióticos específicos que influyen en funciones neuroconductuales.

La administración de psicobióticos ha demostrado mejorar el estado de pacientes con depresión y ansiedad. (2) La eficacia de este tratamiento depende de diversos factores, como la forma de administración, la duración de la intervención, el número de cepas utilizadas y el estado fisiológico de los individuos. Por ejemplo, se ha observado que *Bifidobacterium*

breve (CCFM1025) podría estimular la producción de 5-HTP intestinal, regulando así el metabolismo de la serotonina del huésped. *Pediococcus acidilactici* (CCFM6432), al producir ácido láctico, podría mitigar los síntomas de ansiedad e inhibir la proliferación excesiva de bacterias patógenas intestinales inducida por el estrés. Por su parte, *Lactobacillus rhamnosus* JB1 regula directamente el sistema de GABA a través de una vía dependiente del nervio vago.

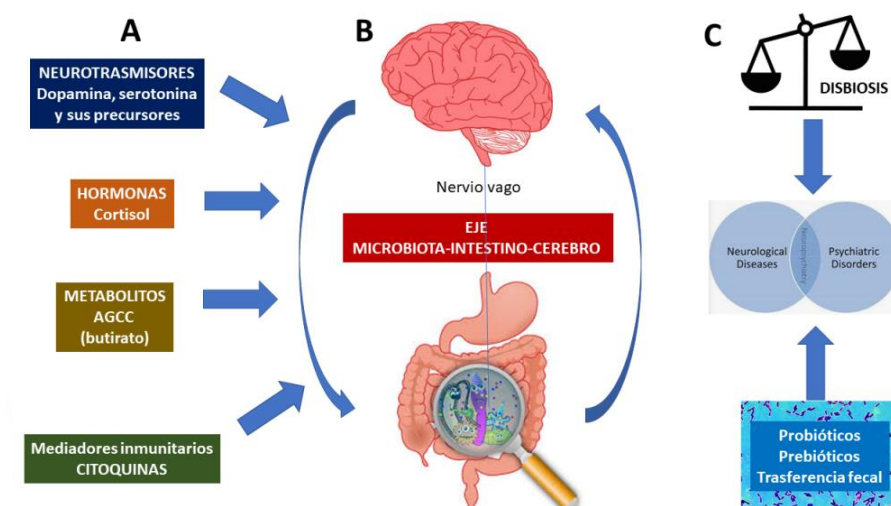
Además, estudios recientes respaldan los beneficios de los alimentos fermentados, ya que aumentan la diversidad y la abundancia de bacterias beneficiosas en el intestino, lo que, a su vez, mejora la producción de neurotransmisores y reduce la inflamación sistémica. Destacan alimentos como el yogur, rico en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; el chucrut o col fermentada, que aporta una gran cantidad de *Lactobacillus* de diferentes especies y *Pediococcus*; y el kimchi (repollo y rábano fermentados) que contiene *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides* y *Weissella*.

Por otra parte, la transferencia fecal también emerge como una estrategia prometedora. Esta técnica implica la introducción de microbiota de un donante saludable al intestino del receptor. La transferencia fecal busca restablecer la diversidad y abundancia de bacterias beneficiosas, promoviendo así la salud intestinal y potencialmente impactando positivamente en la función cerebral. Su aplicación en el ámbito de la salud mental está en constante investigación y desarrollo.

Es esencial considerar que la transferencia fecal y el uso de psicobióticos representan enfoques emergentes que buscan abordar de manera integral la interrelación entre la microbiota intestinal y la salud mental, ofreciendo nuevas perspectivas para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. (164).

Figura 20.

Eje Microbiota- Intestino-Cerebro: Comunicación Entre la Microbiota Intestinal y el Cerebro, Perspectivas sobre Disbiosis, Psicobióticos, Probióticos y Trasplante Fecal.



Nota: Tomado de Castañeda Guillot C (164).

3.6. Tratamiento farmacológico y no farmacológico del TAG

Para abordar eficazmente el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se aconseja combinar el uso de medicamentos con la psicoterapia. Es crucial que los pacientes comprendan que la ansiedad es una condición médica manejable y controlable siempre y cuando trabajen estrechamente con su médico. La psicoterapia cognitivo-conductual ha demostrado reducir la ansiedad en la mayoría de los pacientes afectados. Es esencial concientizar al paciente sobre sus pensamientos irracionales que dan lugar a preocupaciones infundadas (145). En este sentido, se busca reeducar la cognición negativa e irracional hacia pensamientos positivos y prácticos para lograr un manejo efectivo de su vida cotidiana.

Las técnicas de relajación, los ejercicios de respiración profunda y la actividad física en general pueden desempeñar un papel crucial en el manejo efectivo de los desafíos emocionales. Estas herramientas resultan especialmente valiosas cuando se busca abordar pensamientos que puedan ser menos realistas o equilibrar situaciones estresantes. La versatilidad de estas estrategias permite que se apliquen no solo en contextos clínicos, sino también como herramientas prácticas para el día a día.

Es importante tener en cuenta que el enfoque farmacológico se adapta a las manifestaciones sintomáticas, la gravedad y las particularidades individuales del paciente (173). Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) como la duloxetina, escitalopram, imipramina, paroxetina, sertralina y venlafaxina son las opciones medicamentosas preferidas. Es relevante destacar que su principal ventaja radica en su eficacia para controlar los síntomas del TAG, además de poder utilizarse a largo plazo sin mostrar signos de tolerancia ni riesgo de abuso. No obstante, es esencial subrayar que la decisión de prescribirlos dependerá del criterio del médico tratante. Las dosis recomendadas son:

- Duloxetina: 30-60 mg al día.
- Escitalopram :10 mg al día.
- Imipramina :25-75 mg al día.
- Paroxetina :20 mg al día.
- Sertralina :25-50 mg al día.
- Venlafaxina: 50 mg administrados dos veces al día.

En relación con los efectos secundarios que pueden estar vinculados a estos medicamentos, se incluyen la náusea, la disfunción sexual, la agitación, el aumento de peso e insomnio. En su mayoría, estos efectos son de intensidad leve y suelen disminuir rápidamente.

En situaciones de incremento de la ansiedad, se pueden recetar dosis bajas de benzodiacepinas durante algunas semanas, especialmente porque los ISRS requieren de 2 a 3 semanas para empezar a surtir efecto (174). En este contexto, los antidepresivos, a menudo junto con benzodiacepinas, como los ISRS (por ejemplo, Escitalopram a partir de 10 mg por vía oral una vez al día) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN; por ejemplo, venlafaxina de liberación prolongada, con una dosis inicial de 37,5 mg por vía oral una vez al día), son eficaces, pero generalmente solo después de haber sido tomados durante al menos algunas semanas. Las benzodiazepinas (ansiolíticos) en dosis pequeñas a moderadas también pueden resultar efectivas, aunque su uso continuado puede llevar a la dependencia física. Una estrategia viable podría ser iniciar con benzodiacepinas y antidepresivos. Cuando el antidepresivo demuestra eficacia, se reduce gradualmente la dosis de benzodiacepina (175).

Asimismo, la buspirona es otra opción de tratamiento efectiva, con una dosis inicial de 5 mg por vía oral administrada de 2 a 3 veces al día. Es importante tener en cuenta que la buspirona puede necesitar dosis moderadamente altas (por ejemplo, > 30 mg/día) y al menos 2 semanas antes de mostrar sus efectos (175). La tabla siguiente detalla los fármacos empleados en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Tabla 4.

Fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Fármaco	Usos	Algunos efectos secundarios	Comentarios
Benzodiazepinas			
- Alprazolam - Clordiazepóxido - Clonazepam - Clorazepato - Diazepam - Lorazepam - Oxazepam	- Trastorno de ansiedad generalizada - Trastorno de angustia - Fobias	Somnolencia, alteraciones la de memoria y en la coordinación, así como retraso en el tiempo de reacción. Además, existe el riesgo de desarrollar dependencia farmacológica.	Tipo de medicamento ansiolítico ampliamente empleado. Favorece la relajación mental y física al disminuir la actividad nerviosa cerebral. Inicia su efecto de manera rápida, a veces en menos de una hora. No es aconsejable su uso en individuos con trastorno por consumo de alcohol.
Buspirona			
—	Trastorno de ansiedad generalizada	Mareo y dolor de cabeza	No causa somnolencia ni interacciones con el alcohol, tampoco conduce a la dependencia farmacológica. Sin embargo, su efectividad puede

			tardar varias semanas en manifestarse.
• ISRS (como escitalopram) • ISRN (como venlafaxina) • IMAO (como Isocarboxazida) • ATC (como clomipramina)	• Trastorno de ansiedad generalizada • Trastorno de angustia • Fobias • Trastorno por estrés postraumático	Los posibles efectos secundarios pueden manifestarse aproximadamente 1 o 2 horas después de la ingesta del medicamento. Estos pueden incluir aumento de la presión arterial, náuseas y vómitos, así como efectos mentales como una sensación de desconexión de uno mismo (desrealización), distorsión de la percepción del tiempo y el espacio, y delirios. La administración de estos medicamentos suele llevarse a cabo en el consultorio de un médico o en una clínica hospitalaria para que los profesionales médicos puedan vigilar la aparición de efectos secundarios durante las horas siguientes a la toma del medicamento.	Los ISRS y ISRN, como escitalopram y venlafaxina, pueden tardar de 2 a 6 semanas en mostrar efectos completos, aunque mejoras iniciales pueden ocurrir antes. Los IMAO y ATC, como isocarboxazida y clomipramina, también pueden llevar varias semanas para alcanzar su máxima eficacia.
IMAO = Inhibidor de la monoamino oxidasa; ISRN = Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina; ISRS = Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ATC = Antidepresivo tricíclico			

Nota: Tomado de Coryell W (176).

3.6.1. Fármacos Moduladores del Sistema Glutamatérgico

Se está investigando el uso de Fármacos Moduladores del Sistema Glutamatérgico como una opción prometedora para tratar trastornos de ansiedad, entre ellos, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El glutamato, un neurotransmisor clave en el sistema nervioso central, desempeña un papel crucial en la transmisión de señales en el cerebro. El glutamato, es el aminoácido excitador más importante del sistema nervioso central, participa en el proceso de transmisión nociceptiva a nivel de la médula espinal y es el principal responsable de la transmisión sináptica rápida. Este enfoque en el sistema glutamatérgico representa una vía prometedora para comprender y tratar los trastornos de ansiedad, aprovechando la importancia central del glutamato en la comunicación neuronal y la plasticidad sináptica. Además, es el neurotransmisor más abundante en el sistema nervioso, con las neuronas glutamatérgicas extendiendo su actividad a lo largo del eje cerebro-medular. En la corteza cerebral, dos tercios de las neuronas son glutamatérgicas, y sus terminales muestran una alta proporción de contactos con espinas dendríticas, estructuras asociadas a la plasticidad morfofuncional y a procesos de integración más complejos. En la corteza cerebral, las neuronas glutamatérgicas son especialistas en transmitir señales entre las células cerebrales, y su función es crucial en la plasticidad sináptica y la adaptabilidad cerebral anteriormente mencionado. Estas neuronas emplean el glutamato, un neurotransmisor excitatorio, para activar receptores específicos, como NMDA, AMPA y ácido kaínico. Este proceso es esencial para la comunicación entre las células cerebrales y la capacidad del cerebro para cambiar y adaptarse, conocida como plasticidad sináptica.

Profundizando lo anterior mencionado cuando las neuronas glutamatérgicas se activan, liberan glutamato en el espacio sináptico, que es el espacio entre las neuronas. El glutamato se une a receptores específicos en la membrana de las células objetivo. Entre estos receptores, se destacan tres tipos principales: NMDA, AMPA y ácido kaínico.

1. Receptor NMDA (N-metil-D-aspartato): La unión del glutamato a los receptores NMDA permite la entrada de iones, especialmente calcio (Ca^{2+}), en la célula postsináptica. Este receptor es particularmente único porque, para que la entrada de calcio ocurra, no solo se necesita la activación del receptor por glutamato, sino también la despolarización de la membrana postsináptica. Esto se debe a un bloqueo de magnesio en el canal del receptor NMDA, que se elimina cuando la membrana está lo suficientemente despolarizada. La entrada de calcio desencadena cascadas de señalización intracelular, activando vías como la proteína quinasa C (PKC) y la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Estas vías están asociadas

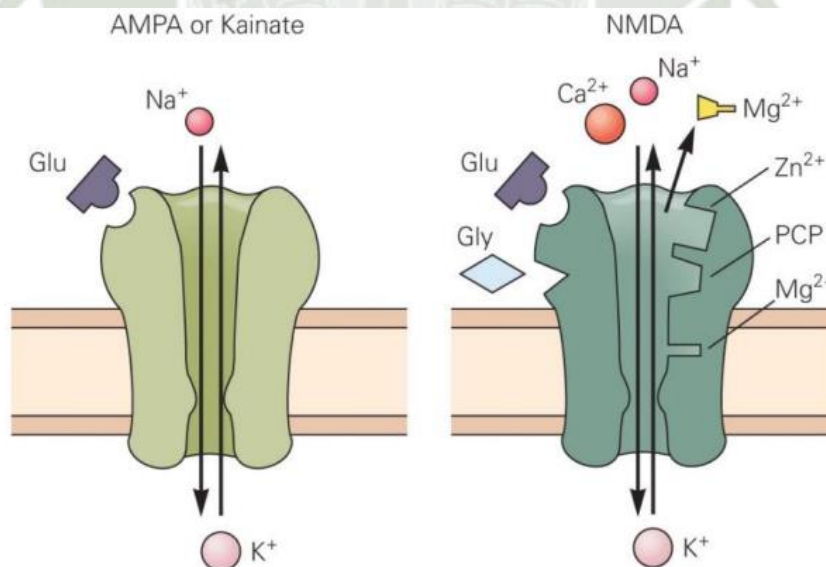
con la modulación de la plasticidad sináptica y la regulación de genes importantes para el aprendizaje y la memoria.

2. Receptor AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato): La activación del receptor AMPA por el glutamato permite la entrada de iones, principalmente sodio (Na^+), lo que genera una corriente eléctrica que despolariza la membrana postsináptica. Este evento de despolarización contribuye a la generación de un potencial de acción en la célula postsináptica, transmitiendo la señal a lo largo de la neurona. La entrada de calcio a través del receptor AMPA también puede desencadenar procesos de señalización intracelular que participan en la plasticidad sináptica y la regulación de la fuerza de la sinapsis.

3. Receptor de ácido kaínico: Similar al receptor AMPA, la activación del receptor de ácido kaínico permite la entrada de iones, como el sodio. La activación de este receptor también contribuye a la generación de potenciales de acción y la transmisión de señales excitatorias en la sinapsis.

Figura 21.

Receptores de Glutamato Ionotrópicos



Nota: Tomado de Wordpress.com (216).

En el contexto del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se observa una disfunción en el sistema glutamatérgico. Esta disfunción puede manifestarse como una alteración en la liberación, recepción o procesamiento del glutamato, lo que afecta la capacidad del sistema

glutamatérgico para regular la comunicación entre las neuronas y adaptarse a los cambios. Esta disrupción puede contribuir a los síntomas asociados con la ansiedad generalizada.

Algunas formas en que la disfunción glutamatérgica puede contribuir al TAG son las siguientes:

Hiperexcitabilidad neuronal: Una alteración en la liberación o recepción del glutamato puede resultar en una hiperexcitabilidad neuronal, donde las neuronas están más propensas a disparar señales de manera excesiva. Esto puede traducirse en una mayor activación de las áreas cerebrales asociadas con la ansiedad, como la amígdala, generando respuestas ansiosas desproporcionadas a estímulos no amenazantes.

Plasticidad sináptica alterada: La capacidad del sistema glutamatérgico para modular la plasticidad sináptica es esencial para adaptarse a cambios en el entorno y aprender de nuevas experiencias. Una disfunción en este aspecto puede dificultar la capacidad del cerebro para ajustar sus conexiones sinápticas, lo que podría contribuir a la rigidez en las respuestas emocionales y a la persistencia de la ansiedad.

Regulación del estado de ánimo y estrés: El glutamato también participa en la regulación del estado de ánimo y en la respuesta al estrés. Una disrupción en su procesamiento podría afectar la capacidad del cerebro para regular eficientemente las emociones y manejar situaciones estresantes, lo que se reflejaría en los síntomas de ansiedad generalizada.

Interacción con otros sistemas neurotransmisores: El sistema glutamatérgico interactúa con otros sistemas neurotransmisores, como el sistema GABAérgico (inhibitorio). Desbalances en esta interacción pueden influir en la excitación/inhibición del cerebro, contribuyendo a la ansiedad.

Para abordar estas disfunciones, se están explorando sustancias como la ketamina y la memantina, ambas actuando como bloqueadores de los receptores NMDA para restablecer el equilibrio adecuado. La ketamina, un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, interrumpe la acción del glutamato, modulando la neurotransmisión y mostrando efectos rápidos en la reducción de los síntomas de la depresión y la ansiedad. De manera similar, la memantina, utilizada en trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer, bloquea receptores NMDA para regular la transmisión de señales en el cerebro.

Contrastando con estas sustancias, el tianeptine actúa de manera diferente, centrando su acción en la serotonina. Aumentando la recaptación de serotonina por parte de las neuronas, lo que significa que retiran menos serotonina del espacio entre las neuronas. Este aumento

en la disponibilidad de serotonina puede tener un impacto positivo en el estado de ánimo, contribuyendo a la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión. Estos enfoques ofrecen opciones prometedoras en el tratamiento de trastornos de ansiedad al abordar desequilibrios específicos en el sistema glutamatérgico y la neurotransmisión asociada.

3.6.2. Cannabis y el Sistema endocannabinoide

La denominación "Planta de cannabis" engloba el género Cannabis, que comprende plantas como Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis americana y Cannabis ruderalis. En términos de género, el 91.6% es masculino y el 8.4% es femenino. Específicamente, la especie sativa es una planta herbácea que crece de forma espontánea en regiones tropicales y subtropicales, conteniendo entre 400 y 537 componentes químicos, incluyendo alrededor de 100 cannabinoides.

Dentro de los compuestos activos presentes en el cannabis, se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas. Los cannabinoides son los metabolitos más abundantes, y los más estudiados son el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el cannabidiol (CBD), que se encuentra principalmente en las flores y hojas en concentraciones que van del 0.5% al 5%.

Farmacológicamente, los cannabinoides se definen como sustancias químicas que se unen a proteínas receptoras específicas (CB1, CB2, y otras), distribuyéndose por todo el organismo y actuando sobre la actividad neuro inmune-endocrina de manera similar a la producida por la planta Cannabis sativa L.

Los cannabinoides tienen una estructura carboxílica con veintiún carbonos y están formados por tres anillos: ciclohexano, tetrahidropirano y benceno. Los principales cannabinoides son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). El Δ^9 -THC es el componente de mayor importancia, ya que tiene la capacidad de interactuar con el sistema endocannabinoide del ser humano.

Desde el punto de vista farmacognóstico, estas sustancias se dividen en dos categorías: cannabinoides naturales y cannabinoides sintéticos.

Los cannabinoides sintéticos son compuestos totalmente creados en el laboratorio a partir de finales de los años 80, cuando comenzaron a diseñarse como herramientas para la caracterización estructural de los receptores cannabinoides, debido a su similar propiedad con los cannabinoides naturales y sobre la base del reconocimiento de la estructura química de los Fito cannabinoides (180).

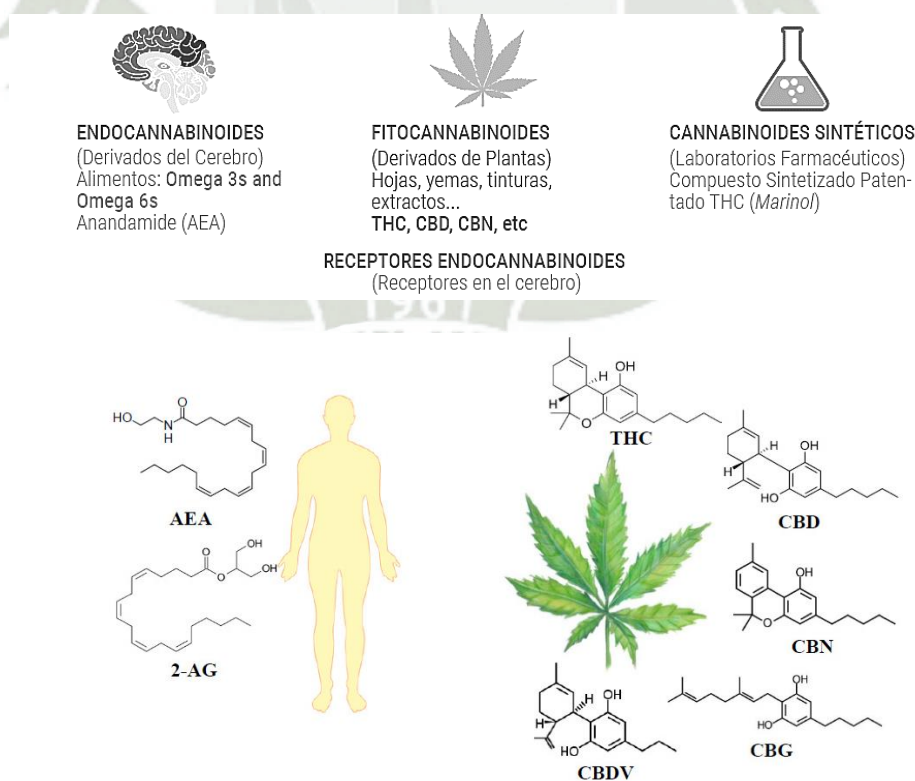
Los cannabinoides naturales se dividen en los Fito cannabinoides y endocannabinoides. Los Fito cannabinoides, principales constituyentes de la planta de cannabis, incluyen más de 60 compuestos de la misma familia, caracterizados por eicosanoides, terpenos, flavonoides y residuos, que le otorgan a esta especie vegetal sus propiedades y propiedades biológicas documentadas.

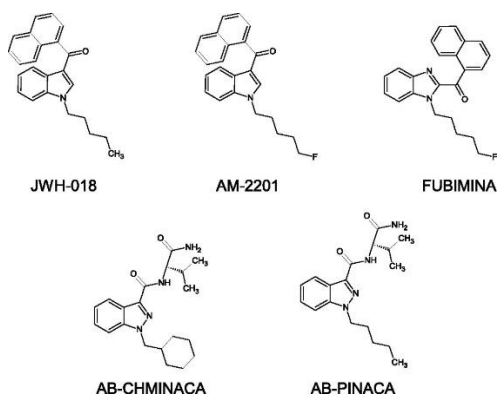
Por otra parte, los endocannabinoides son ligandos endógenos naturales producidos por animales y humanos, estrechamente relacionados con los receptores de cannabinoides. Se han encontrado en diversos organismos, pero no en insectos.

Estos endocannabinoides, como la anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG), actúan como neuromoduladores en el cerebro y se ligan a receptores cannabinoides de membrana. Se producen principalmente en varias regiones del sistema nervioso central (178).

Figura 22.

Clasificación de Cannabinoides





Nota: Tomado de Researchgate.net (217).

El sistema endocannabinoide (SEC), constituido por receptores cannabinoides y endocannabinoides, funciona como una cerradura y su llave. Los receptores CB1 se localizan principalmente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB2 se encuentran en células del sistema inmunológico y en menor grado en nódulos linfáticos y el bazo.

El cuerpo humano cuenta con receptores cannabinoides (CB), un tipo de proteína de membrana en la superficie de diferentes tipos de células, que son sitios específicos de ensamble para los diferentes cannabinoides. Hasta ahora, se han identificado dos tipos de receptores para cannabinoides: CB1 y CB2, ambos pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G.

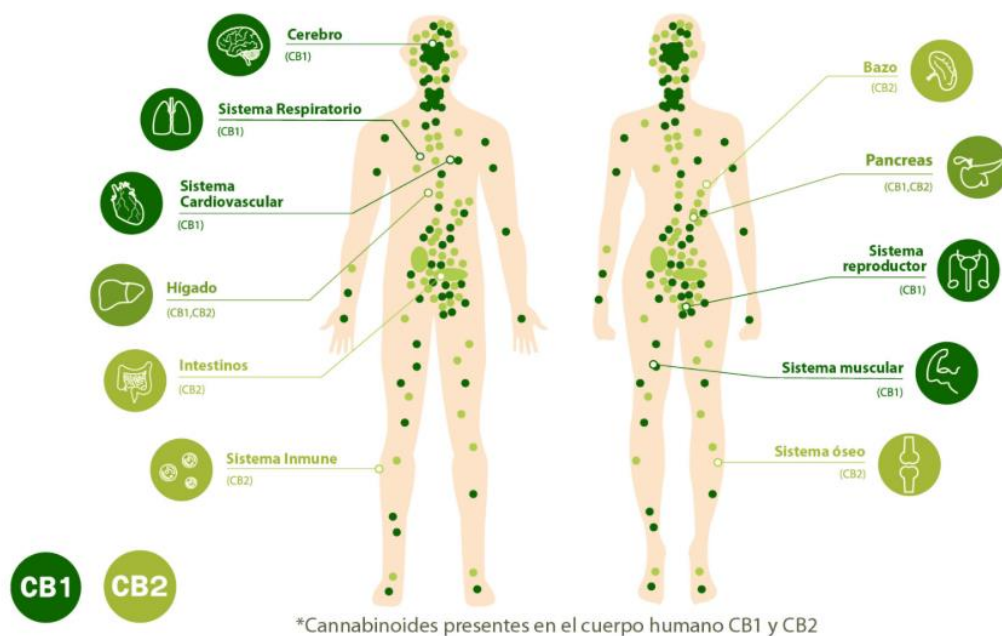
Con una secuencia conservada entre distintas especies. Su estructura primaria muestra siete dominios hidrofóbicos transmembrana, típicos de los receptores acoplados a proteína G. Se encuentran predominantemente en el sistema nervioso central, distribuyéndose de manera no uniforme en regiones como la corteza cerebral, hipocampo, núcleo caudado-putamen, sustancia nigra pars reticulata, globo pálido y cerebelo. Además, están presentes en bajos niveles en los centros respiratorios del tallo cerebral y en las células gliales. Los receptores CB1 son los más abundantes entre todos los receptores acoplados a proteínas G en el cerebro, indicando un papel altamente relevante en diversos circuitos y sistemas neuronales. Participan en mecanismos intracelulares como la inhibición de la adenil ciclasa, la regulación de diferentes canales iónicos y la activación de la vía MAP cinasa.

La proteína CB2, también un receptor acoplado a proteínas G con siete dominios transmembrana, se encuentra principalmente en células del sistema inmunológico, con una menor presencia en nódulos linfáticos y el bazo. En el sistema nervioso central, su expresión se concentra mayoritariamente en células gliales, mientras que en neuronas es mínima. Su

función parece estar limitada a la modulación de respuestas inmunológicas en el sistema nervioso central (177).

Figura 23.

Tipos de receptores de Cannabinoides y su ubicación



Nota: Tomado de CBD Choice (218).

La interacción de los cannabinoides con estos receptores inicia una cascada de segundos mensajeros. En primer lugar, activan una proteína G que, a través de la subunidad alfa, modula la actividad de la adenilato ciclasa. Esta enzima regula los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), que a su vez modula la actividad de la proteína cinasa A (PKA). La activación de cinasas conduce a la fosforilación de diversas proteínas, incluyendo canales iónicos, proteínas de vesículas sinápticas, proteínas reguladoras de la transcripción genética y enzimas. Se ha observado que los cannabinoides inhiben canales de calcio dependientes de voltaje y pueden activar o inhibir corrientes de potasio, lo que subyace en la inhibición de la liberación de otros neurotransmisores.

Además de estos efectos, los cannabinoides también pueden aumentar la producción de óxido nítrico (NO) y activar la proteína cinasa C (PKC). Existen informes que indican la activación de la cinasa activada por mitógenos, la proteína cinasa B, fosfolipasas y el aumento de los niveles de calcio a expensas de los compartimentos intracelulares. Estos

diversos efectos contribuyen a la complejidad de la señalización de los cannabinoides en el organismo humano (179).

Para profundizar el tema se mencionará un poco de cada mecanismo de los diferentes cannabinoides:

1. Cannabinoides Sintéticos:

Los cannabinoides sintéticos, producto de una meticulosa elaboración en laboratorios, desencadenan una intrincada secuencia de eventos a nivel celular al interactuar con el complejo sistema endocannabinoide. Su punto focal de acción se sitúa en los receptores cannabinoides, especialmente CB1 y CB2, localizados en las neuronas presinápticas del sistema nervioso. La unión de estos cannabinoides sintéticos a estos receptores inicia una cascada de sucesos bioquímicos. En primera instancia, se activa la inhibición de la adenil ciclasa, una enzima crucial en la síntesis de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Esta activación conlleva a una reducción significativa en los niveles de AMPc, provocando una modulación en la actividad de la proteína cinasa A (PKA).

La PKA, al ser modificada en su actividad, desencadena un proceso de fosforilación de diversas proteínas en la sinapsis, generando una alteración molecular clave en la comunicación neuronal. Esta fosforilación resulta en la inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores, un fenómeno esencial en la transmisión de señales entre neuronas. Esta inhibición presináptica no solo impacta la cantidad, sino también la naturaleza de los neurotransmisores liberados.

Además de su influencia presináptica, los cannabinoides sintéticos ejercen un efecto postsináptico al interactuar con canales iónicos y otras cascadas de señalización en la neurona receptora. Esta modulación postsináptica se traduce en una alteración en la excitabilidad neuronal, completando así el alcance integral de su influencia en la sinapsis

2. Fito cannabinoides:

Los Fito cannabinoides, abundantes en la planta de cannabis y ejemplificados por compuestos como el THC y el CBD, desencadenan una serie de eventos molecularmente sofisticados al interactuar con los receptores cannabinoides, principalmente CB1, en las neuronas presinápticas. Este proceso instiga una cascada de señalización celular que refleja similitudes con la acción de cannabinoides sintéticos.

La primera etapa de este mecanismo implica la unión selectiva de los Fito cannabinoides a los receptores CB1. Una vez que estos compuestos se han unido, desencadenan la activación de la inhibición de la adenil ciclasa, una enzima crucial en la síntesis de adenosín monofosfato cíclico (AMPC). La consecuente reducción de los niveles de AMPC tiene un impacto directo en la actividad de la proteína cinasa A (PKA), que actúa como una central de control intracelular.

Esta modulación de la actividad de la PKA conduce a la fosforilación de diversas proteínas en la sinapsis, una serie de eventos bioquímicos que reconfiguran la dinámica de la comunicación neuronal. La fosforilación de proteínas específicas influye directamente en la liberación de neurotransmisores en la sinapsis, alterando cuantitativa y cualitativamente la señalización neuronal.

Es importante destacar que los Fito cannabinoides no limitan su influencia al ámbito presináptico. También ejercen efectos postsinápticos al interactuar con la neurona receptora. Este impacto postsináptico se traduce en una modulación de la excitabilidad neuronal, completando así la gama de influencias que los Fito cannabinoides pueden tener en la sinapsis.

3. Endocannabinoides:

Los endocannabinoides emergen como directores que coordinan procesos retrógrados y postsinápticos en la compleja red de señalización celular. Su acción comienza con la activación de la membrana celular postsináptica, desencadenando la liberación estratégica de compuestos como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Estos mensajeros retrógrados viajan con propósito, difundiéndose desde la neurona postsináptica hacia la presináptica, donde despliegan su influencia al unirse a los receptores CB1.

La armonía de este mecanismo se entrelaza con la inhibición de la adenil ciclasa, un paso clave que reduce los niveles de AMPC intracelulares y modula la actividad de la proteína cinasa A (PKA). La PKA, al ver alterada su función, desencadena una serie de eventos que culminan en la inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores. Este fenómeno, una forma de retroalimentación negativa, regula con precisión la transmisión de señales entre neuronas.

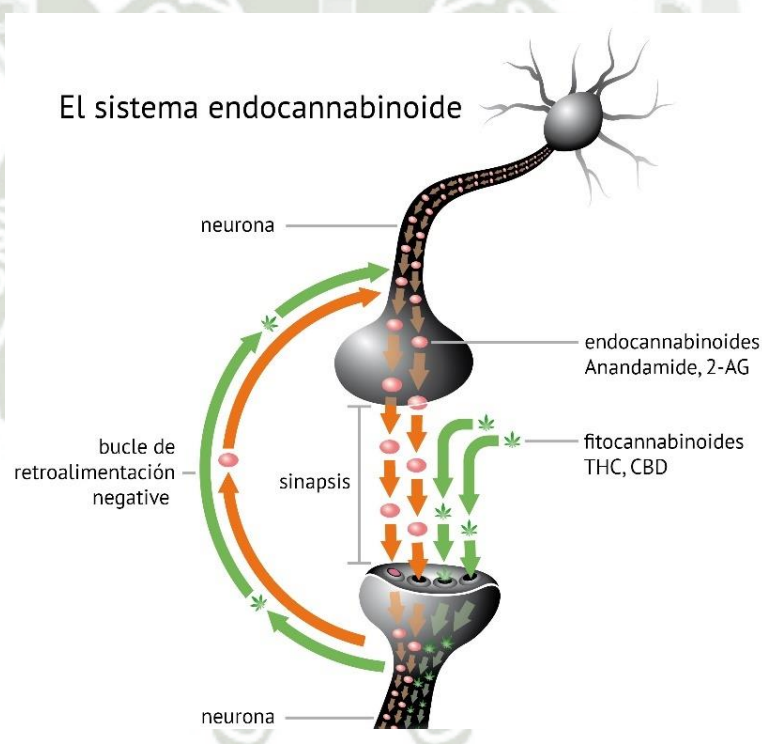
La protagonista, la AEA, junto con su compañero 2-AG, son lípidos meticulosamente sintetizados en neuronas posganglionares, adaptándose a las necesidades del cuerpo. Su papel como mensajeros retrógrados influye en los receptores CB1, ubicados

estratégicamente en axones de circuitos glutamérgicos y gabaérgicos en el ámbito presináptico. Este ballet molecular, ejemplificado por la liberación de glutamato, desencadena eventos que culminan en la generación de 2-AG a partir de fosfolipasa C y lipasa de diacilglicerol (DAG).

En su viaje inverso, desde la neurona postsináptica hacia la presináptica, la AEA sigue un camino paralelo, demostrando la complejidad y precisión de este sistema endocannabinoide. Así, los endocannabinoides no solo son conductores de procesos retrogrados sino también protagonistas en la modulación de la liberación de neurotransmisores en la sinapsis (180).

Figura 24.

Sistema Endocannabinoide



Nota: Tomado de Blogname (219).

Es así como el conocimiento del sistema endocannabinoide y sus receptores ha impulsado iniciativas terapéuticas. En particular, el Instituto del Cerebro de Hotchkiss en Canadá ha destacado la caracterización del sistema endocannabinoide como un modulador clave de la respuesta al estrés, revelando papeles divergentes de anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG). La pérdida de señalización de la anandamida, especialmente en la amígdala, se vincula a la respuesta al estrés, destacando la importancia de entender estos mecanismos. En este contexto, el CBD ha surgido como un tratamiento potencialmente novedoso para trastornos de ansiedad. Estudios preclínicos y clínicos respaldan su capacidad

para producir efectos ansiolíticos, tanto en modelos preclínicos como en individuos con desórdenes de ansiedad social. A pesar de la promesa, se requieren investigaciones adicionales para evaluar su eficacia en diversos trastornos de ansiedad, establecer las vías de administración óptimas y determinar las dosis adecuadas, así como para abordar las diferencias de género en la respuesta al tratamiento.

La conexión entre el sistema endocannabinoide y los trastornos de ansiedad se profundiza al considerar la regulación de los circuitos neuronales en áreas cerebrales específicas. La activación del sistema endocannabinoide se ve como un mecanismo de defensa ante el estrés, pero tanto la falta como el consumo crónico de cannabinoides se asocian con episodios de ansiedad. Esto destaca la necesidad de investigaciones adicionales sobre los efectos bifásicos de los cannabinoides y los posibles polimorfismos genéticos que afectan la susceptibilidad individual. Existen indicios que aún requieren confirmación, los cuales sugieren la existencia de polimorfismos genéticos en elementos clave del Sistema Endocannabinoide (SCE), especialmente en el receptor CB1. Se postula que estos polimorfismos podrían estar vinculados a un mayor riesgo de trastornos de ansiedad. Asimismo, se exploran estas variantes genéticas como posibles explicaciones para la diversidad individual en la susceptibilidad a experimentar episodios de ansiedad después del consumo o administración de compuestos cannabinoides.

En el contexto de los tratamientos ansiolíticos, el CBD, con su acción fundamentalmente ansiolítica a través de la unión a receptores CB1 y 5HT-1A en diversas áreas cerebrales, emerge como un candidato principal. Sin embargo, la evidencia clínica en pacientes crónicos es limitada, y la complejidad de los mecanismos y circuitos cerebrales subraya la necesidad de más investigaciones para comprender a fondo su papel en la regulación de la respuesta al estrés y al miedo. A pesar de estos desafíos, las nuevas aproximaciones farmacológicas, como agonistas específicos del receptor CB2 y moduladores del receptor TRPV1, ofrecen perspectivas prometedoras para el desarrollo de tratamientos ansiolíticos más seguros y efectivos. Aunque la investigación clínica en trastornos de ansiedad es menos extensa en comparación con otras patologías psiquiátricas, los ensayos clínicos planificados, especialmente con CBD, señalan un interés creciente en este campo (181).

3.6.3. La Serotonina: Sistema Serotoninérgico y su Relevancia Terapéutica

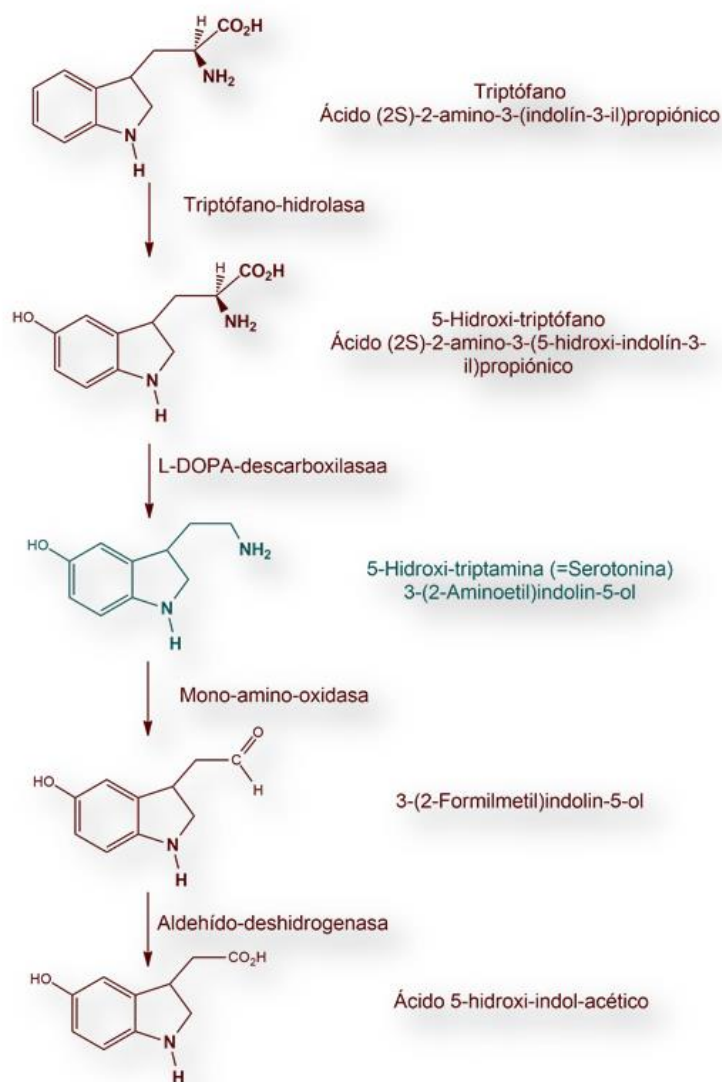
La serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina (5HT), cumple un papel crucial como neurotransmisor en el organismo, transmitiendo señales entre las neuronas y regulando aspectos fundamentales como el estado de ánimo, el sueño, el apetito y la función cognitiva. Su síntesis ocurre en células serotoninérgicas presentes tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso entérico del tracto gastrointestinal.

Esta molécula alcanza su concentración máxima en tres órganos específicos. En primer lugar, aproximadamente el 90% de la serotonina se encuentra en las células enterocromafínicas de la pared intestinal, compartiendo un origen embrionario con las células de la médula adrenal. La serotonina también se localiza en las plaquetas sanguíneas, donde se acumula mediante transporte activo, liberándose durante la formación de coágulos sanguíneos.

En el Sistema Nervioso Central, la serotonina actúa como neurotransmisor, alcanzando su máxima concentración en el cerebro medio. Su síntesis a partir del aminoácido L-triptófano sigue una ruta bioquímica similar a la de adrenalina y noradrenalina. La biosíntesis de serotonina incluye la hidroxilación de L-triptófano hasta convertirse en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y la subsiguiente descarboxilación del 5-HTP para formar 5-hidroxitriptamina. Es notable la carga de plaquetas con 5-HT durante la circulación sanguínea por el tejido intestinal, donde la concentración de serotonina es elevada, contribuyendo a su distribución en diferentes tejidos del cuerpo. En cuanto a la degradación de la serotonina, inicia con la desaminación oxidativa, catalizada por la enzima monoamino-oxidasa-A, y continúa con la oxidación adicional hasta convertirse en ácido 5-hidroxi-indolacético, utilizado como parámetro bioquímico para inferir la concentración corporal de serotonina. (220).

Figura 25.

Etapas de la Biosíntesis y Degradación de la Serotonina



Nota: Tomado de info-farmacia (220).

Los receptores para la 5-hidroxitriptamina (serotonina) desempeñan un papel fundamental en la farmacodinamia y farmacología de este neurotransmisor. La clonación de genes y estudios fenotípicos ha identificado hasta 14 subtipos de receptores serotoninérgicos, organizados en siete clases principales denominadas 5-HT1-7.

Dentro de la clase 5-HT1, el subtipo 5-HT1A está vinculado a aspectos como el humor, la conducta y la regulación del ciclo sueño-vigilia. Los subtipos 5-HT1B y 5-HT1D se expresan en células que recubren los vasos sanguíneos cerebrales. En la clase 5-HT2, el subtipo 5-HT2A está implicado en acciones sobre la musculatura lisa y las plaquetas. El subtipo 5-HT3, siendo un canal de membrana, se localiza en el sistema nervioso periférico, especialmente en neuronas sensoriales nociceptivas, el sistema nervioso autónomo y neuronas del sistema entérico.

Dentro de la clase 5-HT4, el subtipo 5-HT4 está presente en el cerebro, tracto gastrointestinal, vejiga urinaria y corazón, desempeñando un papel crucial en la actividad peristáltica intestinal y con impacto en la conducta alimentaria y la respuesta al estrés. Sobre las clases 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7, la información disponible es limitada, más allá de su presencia en el Sistema Nervioso Central y otros tejidos.

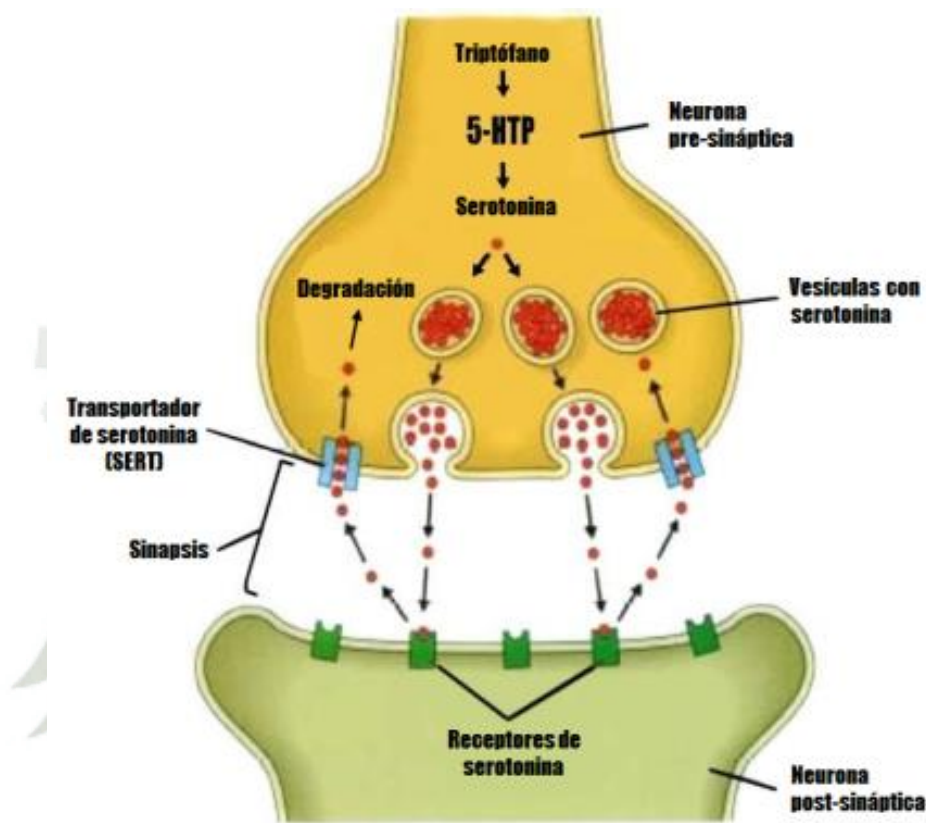
Estos diversos subtipos de receptores serotoninérgicos subrayan la complejidad de las funciones reguladas por la serotonina en el organismo, proporcionando objetivos específicos para intervenciones farmacológicas. (220).

Con base en la información previamente expuesta, exploraremos el sistema serotoninérgico, una red neural intrincada que desempeña un papel fundamental en la comunicación interneuronal. Este sistema opera a través de la síntesis, liberación y recaptación de serotonina, un neurotransmisor esencial. El punto de partida es la absorción de triptófano, un aminoácido esencial adquirido de la dieta. Dentro de las neuronas serotoninérgicas, la enzima triptófano hidroxilasa desencadena la transformación del triptófano en 5-hidroxitriptófano (5-HTP), marcando así el inicio de la síntesis de serotonina. La acción de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos convierte luego el 5-HTP en serotonina, almacenada en vesículas intracelulares listas para ser liberadas en respuesta a señales nerviosas. Cuando la neurona serotoninérgica detecta una señal, las vesículas liberan serotonina en el espacio sináptico, donde se une a receptores específicos en la membrana de la neurona receptora. Estos receptores, clasificados en subtipos como 5-HT1 y 5-HT2, desencadenan una cascada de eventos intracelulares que regulan diversas funciones fisiológicas, como el estado de ánimo, el sueño y el apetito. El proceso de recaptación de serotonina, esencial para el equilibrio del sistema, implica que la neurona liberadora reabsorba la serotonina mediante transportadores especializados, como el transportador de serotonina (SERT). Este proceso no solo regula la cantidad de serotonina en la sinapsis, sino

que también contribuye finamente a modular su impacto en las células receptoras, destacando su papel en la homeostasis corporal.

Figura 26.

Sistema Serotoninérgico



Nota: Tomado de Blanco-Suárez E (221).

El mecanismo fisiopatológico de la ansiedad es complejo y multifacético, involucrando diversas vías neuroquímicas en el cerebro. La serotonina, como neurotransmisor clave en el sistema serotoninérgico, está estrechamente relacionada con la regulación del estado de ánimo y la ansiedad. Se ha observado que desequilibrios en los niveles de serotonina están asociados con trastornos de ansiedad. Se postula que la disminución en la disponibilidad de serotonina en ciertas áreas del cerebro, especialmente en regiones como la amígdala y el córtex prefrontal, puede contribuir al desarrollo de trastornos de ansiedad. La serotonina tiene efectos inhibidores en las neuronas de la amígdala, lo que implica que su déficit podría llevar a una respuesta emocional más intensa y menos regulada frente a situaciones estresantes.

La disfunción en el sistema de serotonina puede contribuir a la patogénesis de la ansiedad de varias maneras. Algunas formas en las que la disfunción del sistema de serotonina podría influir en la ansiedad son las siguientes:

1. Regulación del estado de ánimo: La serotonina es producida y liberada por neuronas serotoninérgicas en el cerebro. Estas neuronas tienen proyecciones extensas que alcanzan áreas clave implicadas en la regulación del estado de ánimo, como la corteza prefrontal y el hipotálamo. La serotonina se une a receptores específicos en las células llamados receptores serotoninérgicos. La activación de estos receptores modula la liberación de otros neurotransmisores y la actividad neuronal en general, influyendo en el tono emocional. Es así como la serotonina juega un papel clave en la regulación del estado de ánimo. Niveles bajos de serotonina pueden estar asociados con síntomas depresivos y, en algunos casos, con la ansiedad.
2. Sistema de respuesta al estrés: La serotonina modula la actividad del eje HPA, que regula la respuesta del cuerpo al estrés. Niveles bajos de serotonina pueden afectar la capacidad del sistema para regular adecuadamente la liberación de cortisol, la principal hormona del estrés. Un desequilibrio en la serotonina podría afectar la forma en que el cuerpo responde a situaciones estresantes, aumentando la vulnerabilidad a la ansiedad.
3. Control de la excitabilidad neuronal: La serotonina actúa como un neurotransmisor inhibitorio en algunas áreas del cerebro. Niveles bajos pueden resultar en una falta de inhibición, llevando a una mayor excitabilidad neuronal y contribuyendo a la hiperactividad neural asociada con la ansiedad. La serotonina ayuda a modular la actividad neuronal. Un déficit en la función serotoninérgica puede contribuir a una mayor excitabilidad neuronal, lo que podría estar relacionado con la aparición de síntomas ansiosos. La serotonina también modula la actividad de otros neurotransmisores, como la noradrenalina y el glutamato, que están implicados en la regulación de la excitabilidad neuronal.
4. Sistemas de regulación del sueño: La serotonina es un precursor de la melatonina, una hormona clave en la regulación del sueño. La síntesis de melatonina está vinculada a la disponibilidad de serotonina. Desbalances en la serotonina pueden afectar los patrones de sueño y contribuir a problemas como el insomnio, que a su vez pueden exacerbar los síntomas de ansiedad. La serotonina también está involucrada en la regulación del ritmo circadiano, que afecta los patrones de sueño y vigilia. Alteraciones en este ritmo pueden contribuir a la aparición de síntomas de ansiedad. La serotonina está vinculada con la

regulación del sueño. Problemas de sueño, como el insomnio, son comunes en personas con trastornos de ansiedad, y la serotonina podría desempeñar un papel en esta conexión.

La conexión entre el sistema serotoninérgico y el eje intestino-cerebro agrega una dimensión intrigante al entendimiento de la ansiedad. El intestino y el cerebro están interconectados a través del eje intestino-cerebro, una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central.

En este contexto, la serotonina juega un papel crucial, siendo producida y almacenada en gran cantidad en las células entero-cromafines del intestino. Estas células liberan serotonina en respuesta a la ingestión de alimentos y otros estímulos intestinales, regulando tanto la motilidad intestinal como funciones cerebrales, incluida la regulación del estado de ánimo y la ansiedad.

La relación entre la serotonina intestinal y la ansiedad se refuerza por el hecho de que aproximadamente el 90% de la serotonina total del cuerpo se encuentra en el tracto gastrointestinal. Desbalances en la microbiota intestinal también influyen en la producción y regulación de serotonina, impactando el estado de ánimo y la respuesta al estrés.

La interacción entre las bacterias intestinales y la salud mental es un campo fascinante de investigación. Ciertas cepas bacterianas, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden influir en la síntesis de serotonina, afectando los niveles de este neurotransmisor crucial para el bienestar emocional.

La disbiosis, o desequilibrio en la microbiota intestinal, se ha asociado con trastornos mentales como ansiedad y depresión. La comunicación microbiota-cerebro impacta la respuesta del sistema nervioso y la producción de neurotransmisores, incluida la serotonina, a través de diversas vías como señales nerviosas, producción de metabolitos e interacción con el sistema inmunológico.

La investigación ha explorado intervenciones probióticas como estrategias para mejorar la salud mental al influir en la microbiota intestinal. La psico gastroenterología sugiere que modulaciones en la microbiota, como el uso de probióticos, pueden reducir síntomas de ansiedad, destacando la importancia de la conexión entre la serotonina, el intestino y el cerebro en la comprensión y tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Cuando se trata de abordar trastornos de ansiedad, los tratamientos farmacológicos son una opción comúnmente empleada, y entre ellos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ocupan un lugar destacado. Estos medicamentos están diseñados de

manera racional para actuar de manera selectiva bloqueando la bomba neuronal de recaptación de serotonina. Su función principal es elevar los niveles de serotonina en la sinapsis, mejorando así la transmisión de señales serotoninérgicas y, en teoría, aliviando los síntomas de ansiedad.

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son una categoría fundamental de medicamentos empleados para tratar trastornos como la depresión y la ansiedad. Su mecanismo de acción se centra en modular la disponibilidad del neurotransmisor serotonina en el cerebro. Normalmente, tras la liberación de serotonina en la sinapsis, parte de esta sustancia es reabsorbida por la misma neurona emisora, un proceso conocido como recaptación de serotonina.

Estos fármacos bloquean selectivamente esta recaptación al unirse a las proteínas transportadoras de serotonina en las neuronas presinápticas, responsables de llevar la serotonina de vuelta a la neurona emisora. Al bloquear este proceso, los ISRS incrementan la concentración de serotonina en la sinapsis, permitiendo una mayor disponibilidad del neurotransmisor para transmitir señales entre las neuronas. Este aumento en la señalización serotoninérgica se traduce en una mejora del estado de ánimo y una reducción de la ansiedad.

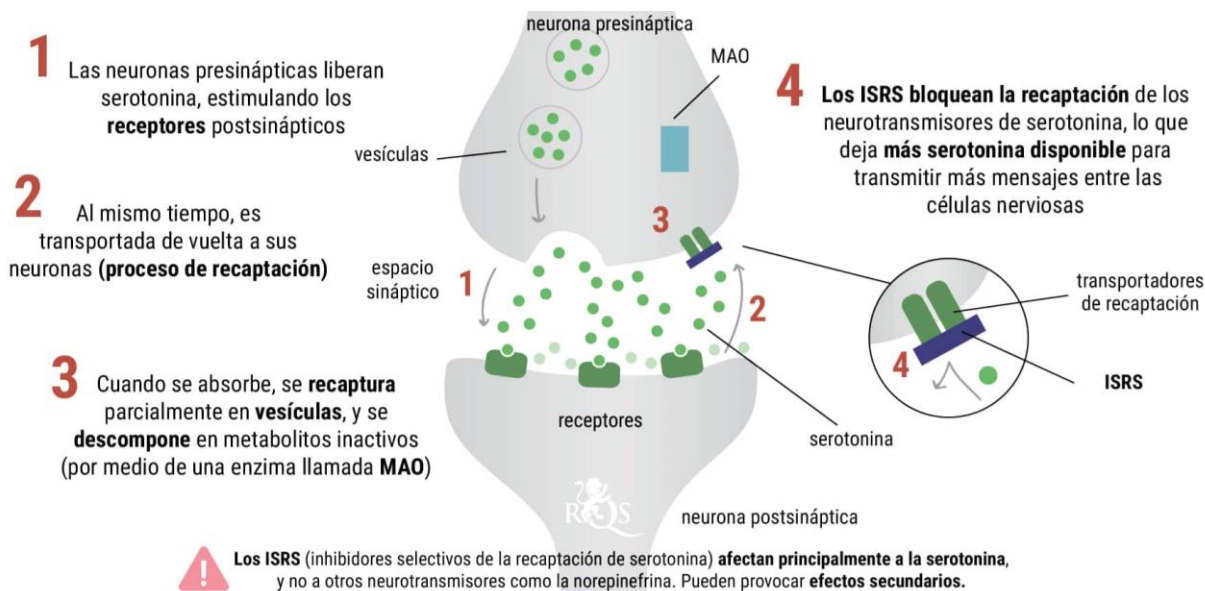
Es crucial notar que los efectos terapéuticos de los ISRS no son inmediatos y generalmente requieren varias semanas antes de que los pacientes experimenten una mejoría sustancial en sus síntomas. Además, los ISRS son selectivos en su acción sobre la serotonina, lo que contribuye a una menor incidencia de efectos secundarios en comparación con algunos antidepresivos más antiguos. (222).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado varios ISRS para tratar la depresión, incluyendo Citalopram (Celexa), Escitalopram (Lexapro), Fluoxetina (Prozac), Paroxetina (Paxil, Pexeva), y Sertralina (Zoloft). Estos fármacos, aunque generalmente seguros, pueden ocasionar efectos secundarios como náuseas, dolor de cabeza, insomnio y cambios en el apetito.

Es fundamental señalar que los ISRS no son adictivos, pero suspender el tratamiento abruptamente puede dar lugar a síntomas de abstinencia. Además, se deben tener precauciones con respecto a la dosificación, ya que dosis elevadas de ciertos ISRS pueden tener efectos adversos, como ritmos cardíacos anómalos. (183).

Figura 27.

Mecanismo de Acción de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)



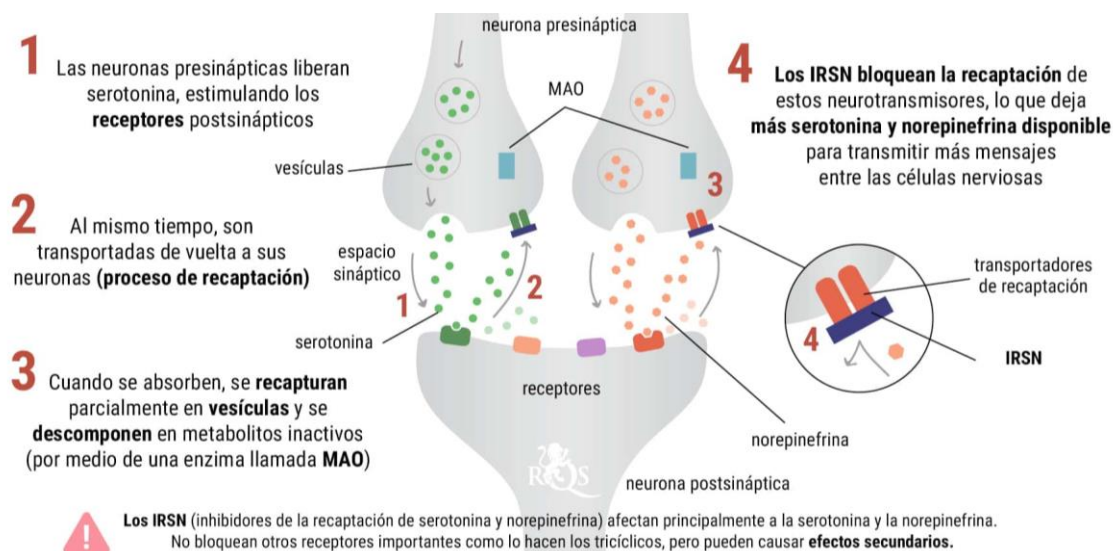
Nota: Tomado de Sumpter L y Doménech C (222).

Por otro lado, los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) constituyen otro tipo de antidepresivos que actúan sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico, ofreciendo otra opción para el tratamiento de trastornos mentales.

Los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) representan una categoría clave de antidepresivos que modulan los neurotransmisores serotonina y norepinefrina en el cerebro. Similar a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), los IRSN bloquean selectivamente las proteínas transportadoras de serotonina y norepinefrina en las neuronas presinápticas. Este bloqueo impide la recaptación de estos neurotransmisores después de su liberación en la sinapsis, aumentando así su concentración en el espacio sináptico y mejorando la transmisión de señales entre las neuronas.

Figura 28.

Mecanismo de Acción de Los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN)



Nota: Tomado de Sumpter L y Doménech C (222).

Aunque relativamente recientes, los IRSN, junto con los ISRS, se destacan por ser efectivos y seguros, generalmente con pocos síntomas secundarios. Es esencial tener en cuenta que, como con todos los antidepresivos, su efecto terapéutico puede no ser inmediato y puede requerir varias semanas antes de notar una mejoría sustancial.

Algunos IRSN aprobados por la FDA para el tratamiento de trastornos mentales incluyen Venlafaxina (Effexor), Duloxetina (Cymbalta) y Desvenlafaxina (Pristiq). Estos medicamentos, además de la depresión, se utilizan comúnmente para tratar trastornos de ansiedad, como el trastorno por ansiedad generalizada y las fobias. (222).

Aunque eficaces, los IRSN pueden tener efectos secundarios, como sedación, alteraciones gastrointestinales, náuseas, sequedad en la boca, cefalea y mareos. También pueden afectar el sueño, generar problemas sexuales y, en casos graves, provocar arritmias, alteraciones de la presión arterial y aumentar el riesgo de ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento. (182).

Las contraindicaciones para el uso de IRSN incluyen embarazo, lactancia, problemas cardíacos, hepáticos o renales. Personas con diabetes deben tener precaución debido al riesgo de hiperglucemia. La combinación con IMAOs y el consumo de alcohol u otras sustancias están contraindicados.

Es así como el complejo sistema serotoninérgico, es clave en la regulación del estado de ánimo y la ansiedad, ofrece oportunidades terapéuticas significativas. Además de los ISRS y los IRSN, se exploran terapias que abordan la conexión intestino-cerebro, como intervenciones en la microbiota. Estas estrategias, junto con enfoques farmacológicos, están en la vanguardia de la investigación para mejorar la calidad de vida de quienes enfrentan trastornos de ansiedad. La comprensión en evolución de estos mecanismos promete abrir nuevas vías hacia tratamientos más efectivos y personalizados.

3.6.4. Agomelatina: Agonista Melatoninérgico

La agomelatina, un fármaco psicotrópico vanguardista, se presenta como una opción innovadora y promisoría en el tratamiento de la ansiedad y la depresión mayor. Su singularidad radica en su capacidad dual como agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2, esenciales para la regulación de los ritmos circadianos, y como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT2c y 5HT2b.

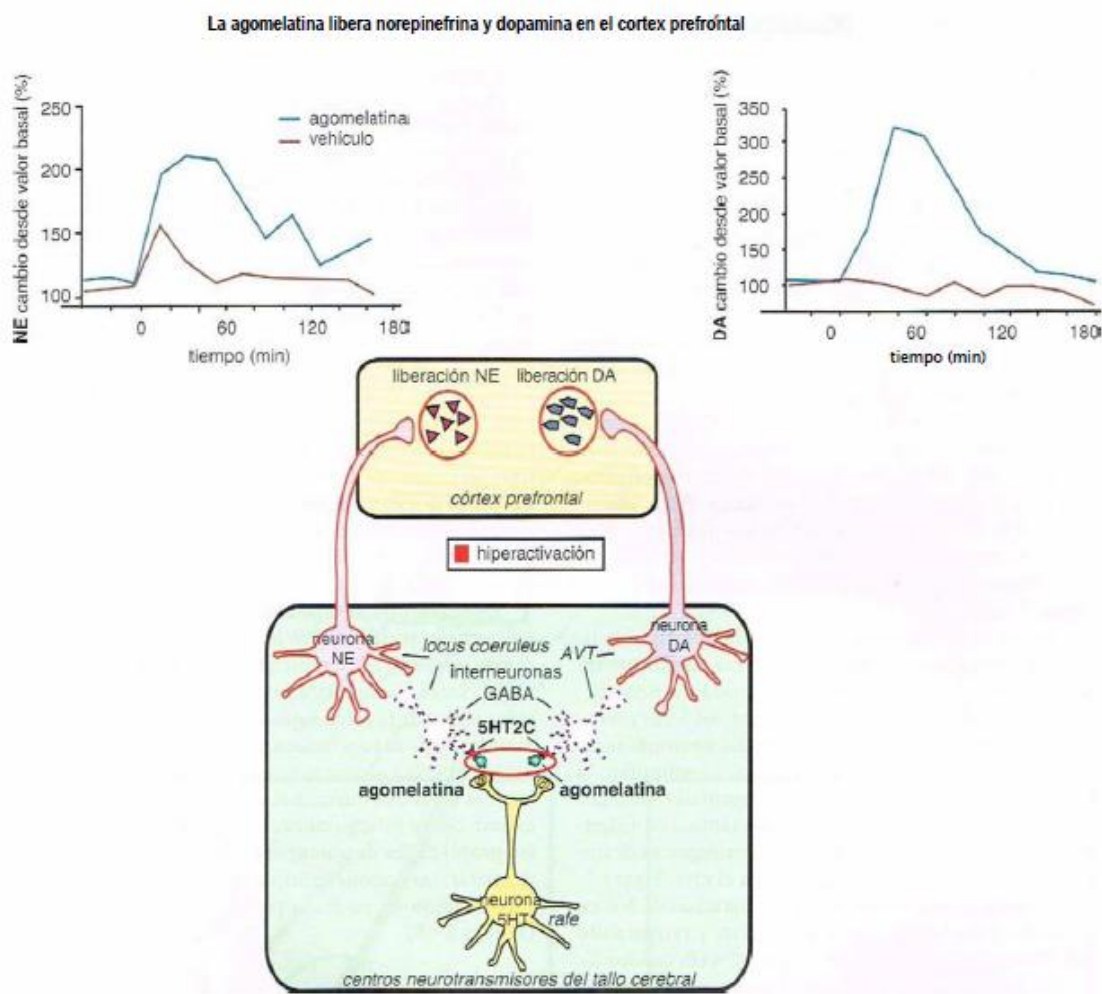
Al indagar en su mecanismo de acción, la agomelatina se revela como un elemento clave en la resincronización de los ritmos circadianos al actuar como agonista de los receptores de melatonina 1 y 2. Este proceso establece un equilibrio crucial en la armonización del sueño y la ansiedad, proporcionando beneficios terapéuticos significativos. (185).

De manera fascinante, la agomelatina desencadena la liberación de norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal a través de un mecanismo neuroquímico distintivo. En circunstancias normales, la serotonina se une a los receptores 5HT2c en las interneuronas GABA del tallo cerebral, inhibiendo la liberación de norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal. No obstante, la agomelatina, al actuar como antagonista 5HT2c, interviene en este proceso al bloquear estos receptores en las interneuronas GABA. Este bloqueo impide la unión de la serotonina y, como resultado, desinhibe la liberación de norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal. Esencialmente, la agomelatina se convierte en un interruptor que rompe la inhibición serotoninérgica, permitiendo un aumento selectivo de neurotransmisores clave asociados con la regulación emocional y las funciones ejecutivas en esta región cerebral específica.

Este fenómeno subraya la singularidad de la agomelatina en su capacidad para modular específicamente los sistemas neurotransmisores implicados en la ansiedad y la depresión, proporcionando así un enfoque terapéutico único en el panorama de los tratamientos psicotrópicos.

Figura 29.

Mecanismo de Acción la Agomelatina



Nota: Tomado de Montseny F (223).

En el ámbito clínico, la agomelatina demanda una aproximación personalizada, donde la consideración cuidadosa de la dosis recomendada, la forma de administración y las precauciones asociadas juegan un papel crucial. Es relevante destacar que la dosis recomendada de Agomelatina es de 25 mg, con la opción de aumentar a 50 mg si no se observan mejoras clínicas después de 2 semanas de tratamiento. La administración se realiza mediante comprimidos de 25 mg, en una única toma diaria antes de dormir, con la posibilidad de hacerlo con o sin alimentos. El tratamiento debe mantenerse durante al menos 6 meses, y no es necesario reducir gradualmente la dosis al interrumpirlo. Durante el inicio del tratamiento, y posteriormente a las 6, 12 y 24 semanas, se requieren pruebas de función hepática. Es importante tener en cuenta que está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y en aquellos menores de 18 años. Además, se aconseja utilizar con

precaución en pacientes mayores de 65 años y en aquellos con insuficiencia renal de moderada a grave. (185).

Como pionera en la categoría de antidepresivos melatoninérgicos, la agomelatina no solo evidencia eficacia a corto plazo en comparación con el placebo, sino que también destaca la imperante necesidad de explorar diversas vías neuroquímicas en la búsqueda de opciones terapéuticas avanzadas para los trastornos de ansiedad y depresión mayor. Su uso y monitoreo preciso, alineados con las directrices médicas, prometen un horizonte prometedor en el desarrollo de tratamientos personalizados y eficaces.

3.6.5. Hierbas Medicinales como Alternativas en la Mitigación de la Ansiedad

En la búsqueda constante de alternativas para abordar la ansiedad, los remedios herbales han emergido como una opción crecientemente popular. En los últimos años, la proliferación de estudios ha arrojado luz sobre la utilidad de estas hierbas medicinales en el tratamiento de la ansiedad leve y moderada, planteando la posibilidad de considerarlas como opciones terapéuticas efectivas y seguras.

El término "hierbas medicinales" abarca plantas y materiales de origen vegetal que desempeñan un papel preventivo o terapéutico en medicina. Este enfoque basado en la naturaleza ha ganado terreno, marcando un cambio hacia la búsqueda de remedios naturales. En este escenario, el notorio incremento en la utilización de fitomedicamentos para combatir la ansiedad señala un cambio cultural palpable y un crecimiento sostenido de la inclinación hacia enfoques holísticos.

Dentro de este fascinante panorama de la búsqueda de terapias alternativas encontramos a, el lúpulo (*Humulus lupulus* L.) el cual emerge como una planta de notable interés gracias a sus propiedades beneficiosas. Originario de Europa, el lúpulo ha encontrado su nicho en regiones templadas alrededor del mundo. Sus compuestos bioactivos no solo le confieren propiedades antibacterianas y analgésicas, sino que también exhiben efectos ansiolíticos y antiespasmódicos. La riqueza de fitoquímicos, como los humulones y lupulones, se vinculan con sus propiedades ansiolíticas y sedantes. Se plantea la posibilidad de que estos compuestos influyan en los receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) en el sistema nervioso central, generando así un efecto calmante.

La actividad sedante del lúpulo parece derivar de su contenido en resina amarga, específicamente de los productos resultantes de la degradación oxidativa de dicha resina. Los alfaácidos se transforman en 2-metil-3-buten-2-ol, y este, junto con otros compuestos

como el mircenol y el xantohumol, potencian la actividad del GABA, inhibiendo el sistema nervioso central. Investigaciones han confirmado que el xantohumol, una chalcona presente en el lúpulo, se une a los receptores GABA_A de neuronas del hipocampo. Además de sus propiedades sedantes, extractos de lúpulo, fracciones y compuestos aislados muestran actividad antiinflamatoria y antioxidante.

Las flores secas de lúpulo han sido empleadas ancestralmente para infusiones que alivian nervios y ansiedad. Además, se producen extractos líquidos y secos que concentran los beneficios para la salud.

Por otra lado encontramos a la pasiflora (*Passiflora incarnata* L.), miembro de la familia Passifloraceae, tiene una historia terapéutica que se remonta a épocas prehistóricas con evidencia antes del Arcaico Tardío en Norteamérica (8000-2000 a.C.). Diversos pueblos de Centro y Sudamérica, incluyendo a los aztecas, la empleaban con propósitos tranquilizantes. A lo largo de la tradición, esta planta ha sido empleada como sedante y ansiolítico.

Constituida por una variedad de compuestos, como alcaloides, flavonoides y fitoquímicos, la pasiflora se distingue por sus propiedades calmantes y sedantes. Se especula que la pasiflora puede potenciar la actividad del GABA, generando así un efecto ansiolítico y relajante.

El mecanismo subyacente a estas acciones farmacológicas se centra en el neurotransmisor inhibitorio GABA. Los principios activos, probablemente los flavonoides c-heterósidos, se postulan como activadores del GABA_A e inhibidores de su recaptación. Dada su influencia en el GABA, se justifica el uso de la pasiflora como alternativa a las benzodiacepinas y otras opciones farmacológicas en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio.

Dentro de la misma familia encontramos a La pasionaria, científicamente conocida como *Passiflora caerulea*, es una planta trepadora que pertenece a la familia Passifloraceae. Originaria de América del Sur, la pasionaria produce flores únicas y frutas comestibles llamadas "granadillas". Esta planta ha sido apreciada por su atractiva floración y ha sido utilizada en la medicina tradicional debido a sus posibles propiedades relajantes y sedantes.

La relación de la pasionaria con el tratamiento de la ansiedad se fundamenta en la presencia de elementos como alcaloides, flavonoides y fitoquímicos. Estos componentes se cree que pueden interactuar con el sistema nervioso central, especialmente con el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), un actor clave en la regulación del estrés y la

ansiedad. La sugerencia es que la pasionaria puede potenciar la actividad del GABA, generando así un efecto ansiolítico y relajante. (189).

Encontramos de igual forma a la valeriana (*Valeriana officinalis* L.) la cual emerge como una planta herbácea perenne con una rica historia en aplicaciones medicinales. Sus raíces albergan compuestos bioactivos, como valepotriatos y ácido valerénico, reconocidos por sus propiedades sedantes y relajantes. Este remedio natural ha ganado terreno en el tratamiento de diversos trastornos, especialmente la ansiedad.

En términos generales, la valeriana se utiliza para mitigar la ansiedad y mejorar el sueño. Se presume que sus componentes ejercen su influencia en el sistema nervioso central, actuando sobre receptores específicos y potenciando la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor con propiedades inhibitorias. Este impulso en la actividad del GABA puede traducirse en una reducción de la excitabilidad neuronal, generando así un efecto calmante.

El mecanismo de acción de la valeriana, aunque no completamente esclarecido, se sugiere que podría operar tanto a nivel pre como postsináptico. Experimentos *in vitro* han revelado que los valepotriatos inhiben la GABA transaminasa, reduciendo la degradación del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Además, estos compuestos podrían incrementar la liberación de GABA en los espacios sinápticos y disminuir su recaptación. Por otro lado, la valeriana exhibe elevadas cantidades de glutamina, que las neuronas pueden absorber y transformar en GABA. También, estudios *in vitro* han evidenciado que el hidroxipinorresinol puede unirse al receptor benzodiazepínico, actuando como agonista y estimulando así la transmisión GABAérgica.

Así mismo encontramos a La amapola de California, también conocida como *Eschscholzia californica*, cuenta con vistosas flores amarillas o anaranjadas originaria de tierras nativas de América del Norte. Aunque tradicionalmente es apreciada por sus efectos sedantes y analgésicos, ha surgido un creciente interés en explorar su vinculación con el tratamiento de la ansiedad. La amapola de California se utiliza en diversas formas, como tinturas, extractos o suplementos, para aliviar el estrés y la ansiedad, proporcionando a algunas personas un recurso para fomentar la relajación y mejorar la calidad del sueño.

Dentro de esta planta, se encuentran alcaloides, entre ellos la californidina, que se cree poseen propiedades relajantes y ansiolíticas. Aunque el mecanismo exacto de cómo la amapola de California aborda la ansiedad no está completamente esclarecido, se sugiere que

sus alcaloides pueden interactuar con el sistema nervioso central, posiblemente influyendo en la actividad del neurotransmisor GABA y reduciendo la excitabilidad neuronal. Además, se plantea la posibilidad de que ejerza efectos sobre la liberación y actividad de la serotonina, relacionada con la regulación del estado de ánimo y el estrés. (190).

Explorando el vasto repertorio de las opciones herbales como uso complementario una de las más empleadas es, la manzanilla, también conocida como *Matricaria recutita* o *Chamomilla recutita*, es una planta herbácea que ha sido apreciada a lo largo de los siglos por sus propiedades medicinales. Sus flores, tienen distintivo aroma dulce, y se emplean en diversas formas, desde infusiones hasta aceites esenciales. En el ámbito del tratamiento de la ansiedad, la manzanilla ha ganado reconocimiento por sus efectos relajantes y calmantes, una tradición que perdura. Los compuestos activos de la manzanilla, entre ellos los flavonoides y los aceites esenciales, han demostrado propiedades ansiolíticas y sedantes en investigaciones preclínicas. La interacción de estos compuestos con el sistema nervioso central, en particular con los receptores del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), desempeña un papel crucial en la regulación del estrés y la ansiedad. Esta interacción puede inducir un efecto ansiolítico y sedante, contribuyendo así a la sensación de relajación vinculada al consumo de manzanilla. (189).

Entre otra de las más empleadas se posiciona la lavanda (*Lavandula angustifolia*) la cual ha despertado un creciente interés por sus potenciales propiedades ansiolíticas y relajantes. Esta conexión de la lavanda con el tratamiento de la ansiedad encuentra su base en la presencia de compuestos como el linalool y el acetato de linalilo, que se encuentran en los aceites esenciales de la planta. El mecanismo de acción de la lavanda en el tratamiento de la ansiedad se atribuye principalmente a sus componentes bioactivos, los cuales pueden atravesar la barrera hematoencefálica y afectar el sistema nervioso central. En este escenario, se sugiere que la lavanda influye en la actividad de neurotransmisores, especialmente el GABA, cuyo aumento regula la excitabilidad neuronal, induciendo así un efecto calmante y ansiolítico. El linalool, en particular, destaca por sus propiedades sedantes y relajantes, contribuyendo a la reducción de los síntomas de ansiedad.

Además, la aromaterapia con aceite esencial de lavanda se ha convertido en una práctica común para abordar la ansiedad. Inhalando el aroma, los beneficios se extienden al sistema límbico, una región cerebral asociada con las emociones y el estrés. La lavanda, en diversas formas, desde aceites esenciales hasta infusiones y productos para el baño, se ha consolidado como aliada en la búsqueda de la relajación y la reducción del estrés en la vida cotidiana.

En este contexto, Silexan emerge como un extracto patentado de la planta de lavanda (*Lavandula angustifolia*), con concentraciones elevadas de linalool y acetato de linalilo, componentes inherentes a la lavanda. Este extracto ha atraído la atención de la investigación por sus posibles propiedades ansiolíticas y relajantes. La hipótesis sugiere que Silexan puede modular el sistema nervioso central al influir en la actividad de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que desempeña un papel clave en la inhibición neuronal y la reducción de la excitabilidad del sistema nervioso.

En cuanto a su aplicación en el tratamiento de la ansiedad, Silexan se ha evaluado en diversas formas, ya sea en cápsulas o en aceites esenciales de lavanda. Resultados de estudios clínicos indican que Silexan puede ser eficaz en la reducción de los síntomas de ansiedad en comparación con un placebo, lo que lleva a algunos investigadores a sugerir que podría ser una opción complementaria para el manejo de la ansiedad leve a moderada.

Es crucial resaltar a él kava como otra alternativa que fue ampliamente utilizada. El Kava, científicamente conocido como *Piper methysticum*, proviene de las islas del Pacífico y ha arraigado una tradición en el uso ceremonial y medicinal de sus raíces. La bebida preparada, conocida como kava, extraída del rizoma de la planta Kava oceánica, ha sido parte integral de ceremonias y prácticas medicinales durante siglos. En la década de los sesenta, estudios clínicos no controlados sugirieron que el kava podría tener beneficios para el tratamiento de la ansiedad. Los kavalactones, componentes activos del kava, se cree que ejercen su acción en el sistema nervioso central, particularmente en el sistema límbico y neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se plantea la hipótesis de que el kava podría aumentar la actividad del GABA, un neurotransmisor inhibitorio, generando efectos calmantes y ansiolíticos similares a ciertos medicamentos convencionales para la ansiedad. Sin embargo, a pesar de su larga historia en el alivio de la ansiedad y el estrés, el kava ha sido objeto de controversia debido a informes de posibles efectos adversos hepáticos. Esta controversia ha llevado a la restricción o prohibición de su venta en algunos países, a pesar de su arraigo en las prácticas culturales y terapéuticas de las comunidades del Pacífico.

Por otro lado, nos encontramos con el Ginkgo biloba, un árbol de hojas en forma de abanico y semillas notables, el cual ha desempeñado un papel destacado en la medicina tradicional china a lo largo de los siglos. Su extracto, obtenido de las hojas y semillas, ha ganado popularidad como suplemento herbal en diversas partes del mundo. Aunque conocido principalmente por sus presuntos beneficios para la memoria y la circulación, también se ha investigado en relación con el tratamiento de la ansiedad.

La asociación entre Ginkgo biloba y la ansiedad puede atribuirse a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, así como a su capacidad para mejorar el flujo sanguíneo, incluido el flujo cerebral. Los flavonoides y terpenoides presentes en el extracto de Ginkgo biloba se piensa que protegen las células nerviosas del daño oxidativo y mejoran la microcirculación. Se ha sugerido que estos efectos podrían ejercer una influencia positiva en la función cerebral y en los neurotransmisores relacionados con el estado de ánimo, como la serotonina y la dopamina.

Dentro del marco de las hierbas medicinales ha emergido como una opción de terapia la *Withania somnifera*, conocida como ashwagandha o ginseng indio, una planta venerada en la medicina tradicional ayurvédica por sus propiedades adaptógenas. A lo largo de los siglos, sus raíces y hojas han sido aliadas en la resistencia al estrés, destacando por su capacidad de modular el sistema de respuesta ante el estrés y ansiedad. La riqueza de sus componentes activos, como la ashwagandhina, withanólidos y saponinas, confiere a esta planta un estatus destacado en la fitoterapia. Su gran capacidad antioxidante y antiinflamatoria se traduce en la protección de las células nerviosas contra el daño oxidativo y en la mejora de la microcirculación, incluido el flujo cerebral. Estos efectos no solo resguardan la salud, sino que también sugieren una influencia positiva en neurotransmisores clave como la serotonina y la dopamina.

Los withanólidos, componentes activos de ashwagandha, se destacan como moduladores del sistema nervioso central. Tienen la capacidad de influir en el neurotransmisor GABA, generando un efecto ansiolítico y relajante. La Ashwagandha no solo se limita a mimetizar el GABA, sino que también muestra una versatilidad única al influir también en la acetilcolina, un neurotransmisor esencial para la excitación, la atención y la memoria.

La adaptabilidad de ashwagandha se extiende, influyendo en los niveles de serotonina y dopamina, al tiempo que protege las neuronas dopaminérgicas. Este equilibrio neuroquímico se refleja en estudios clínicos que sugieren su eficacia para reducir la ansiedad y mejorar el bienestar emocional en aquellos que la experimentan. La ashwagandha se destaca como una aliada en la búsqueda del equilibrio y la calma.

En el análisis detenido de hierbas medicinales, también tenemos a el azafrán el cual es extraído de los estigmas de la flor *Crocus sativus*. Esta especie, apreciada por su color y sabor distintivos, alberga compuestos bioactivos como la safranal y la crocina. Se postula que estos no solo brindan su aroma y sabor únicos, sino que también podrían influir en

neurotransmisores cerebrales, como la serotonina, desempeñando un papel vital en la regulación del estado de ánimo y la ansiedad.

Por otro lado, vemos a la Calderona amarilla (*Galphimia glauca*), una planta autóctona de América tropical. Reconocida en la medicina tradicional mexicana como un "tranquilizante nervioso", sus hojas y flores adquieren protagonismo. Estudios preclínicos sugieren que extractos de *Galphimia glauca* pueden impactar neurotransmisores, incluyendo el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Al intensificar la actividad de este neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central, la Calderona amarilla manifiesta efectos calmantes y ansiolíticos, presentándose como una alternativa derivada de la medicina tradicional en la búsqueda de mitigación para el estrés y la ansiedad.

Es así como las hierbas medicinales se erigen como destacadas alternativas en la búsqueda de estrategias para mitigar la ansiedad. Su relevancia en este contexto radica en la interacción compleja de compuestos bioactivos que han demostrado impactos significativos en los sistemas neurotransmisores y neuroquímicos responsables de regular el estado de ánimo y la respuesta al estrés. A diferencia de algunos enfoques farmacológicos, estas hierbas suelen operar en múltiples sistemas, presentando propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras del sistema nervioso central, brindando así una perspectiva terapéutica más completa.

Por otra parte, se ha visto que el empleo de hierbas medicinales ha tenido un creciente reconocimiento en la comunidad científica subrayando una transformación notable hacia enfoques holísticos y naturales en el manejo de trastornos emocionales. Este cambio implica un punto de inflexión en la búsqueda de estrategias más completas y sostenibles para abordar la ansiedad. (189).

3.6.6 Vitaminas y Micronutrientes: Pilares Nutricionales en la Salud Mental

La conexión entre la ansiedad y la nutrición se manifiesta como un vínculo crucial, subrayando la importancia de una dieta equilibrada para el bienestar mental. En la última década, la investigación ha puesto de manifiesto la considerable influencia de la dieta en las funciones bioquímicas, generando efectos tanto funcionales como de conducta, cuyos mecanismos subyacentes aún se exploran. Numerosos estudios resaltan el potencial impacto de la dieta en la actividad cognitiva. En este contexto, resulta imperativo reconocer el papel determinante que las vitaminas y minerales las cuales desempeñan un rol importante en el mantenimiento óptimo del organismo. Estas sustancias se perfilan como elementos cruciales

en la coordinación de procesos biológicos fundamentales. Desde la esfera funcional cerebral hasta la regulación del estado de ánimo, las vitaminas y minerales se revelan como elementos esenciales para sustentar el organismo en un estado de equilibrio y eficiencia.

Entre ellas tenemos a las vitaminas E, A y C las cuales son reconocidas como antioxidantes esenciales, desempeñando un papel crucial en la prevención de diversas enfermedades vinculadas a los radicales libres. Los radicales libres están asociados con diversas condiciones que van desde infecciones hasta enfermedades cardiovasculares, degenerativas crónicas y cáncer, y mantienen una conexión relevante con la ansiedad y el estrés.

El mecanismo de acción de estas vitaminas antioxidantes es esencial para comprender su impacto. Actúan como defensores celulares al proteger las células nerviosas del daño oxidativo, esencial no solo para prevenir patologías asociadas con radicales libres, como enfermedades cardiovasculares y degenerativas, sino también para crear un entorno propicio para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso, reduciendo así el riesgo de ansiedad. (191).

En detalle, la vitamina E actúa como un antioxidante liposoluble, crucial para proteger las membranas celulares contra el daño oxidativo en el contexto de la ansiedad, donde las células nerviosas son especialmente susceptibles. La vitamina A, en sus formas de retinoides y carotenoides, contribuye a la protección celular contra el estrés oxidativo, beneficiando la salud del sistema nervioso. Por su parte, la vitamina C, un antioxidante hidrosoluble, participa activamente en la neutralización de radicales libres y regenera la forma reducida de la vitamina E, mejorando su efectividad antioxidante.

Estas vitaminas antioxidantes desempeñan un papel crucial al proteger el sistema nervioso, manteniendo la integridad estructural y funcional de las células nerviosas, y al reducir el estrés oxidativo, contribuyendo así a la mitigación de los síntomas de ansiedad. Investigaciones recientes en India respaldan la importancia de estas vitaminas, destacando el aumento de la ingesta de betacaroteno, vitamina C y E como una estrategia prometedora para aliviar los síntomas de depresión y ansiedad, especialmente en aquellos con niveles insuficientes de antioxidantes en sangre. (191).

De igual forma se han visto estudios detallan la trascendencia de la Vitamina B3 y B6 en el sistema nervioso, subrayando su impacto clínico y cómo una variación en sus niveles puede relativamente alterar las funciones de una persona sana. (195). Estas vitaminas actúan como cofactores en reacciones químicas esenciales del sistema nervioso, como la síntesis de

neurotransmisores y la formación de mielina. La carencia de estas vitaminas se asocia con trastornos cerebrales y disfunciones cognitivas. (192). Las vitaminas B3 y B6, al ser solubles en agua, desempeñan un papel crucial en la formación de neurotransmisores como la serotonina, dopamina y GABA, que son fundamentales para regular los estados de ánimo. Su deficiencia puede impactar negativamente en la producción de estos neurotransmisores, contribuyendo así a la ansiedad y la depresión. Al abordar la ansiedad de manera natural, los suplementos de vitaminas del grupo B, en combinación con una dieta equilibrada, se destacan como aliados altamente efectivos. Esta estrategia no solo aborda las deficiencias nutricionales específicas, sino que también contribuye integralmente a la gestión de la ansiedad. (193).

Otra vitamina que juega un papel significativo es la vitamina D, reconocida principalmente por su impacto en el metabolismo óseo. Sin embargo, su relevancia se extiende más allá de este ámbito y revela un papel adicional crucial en la salud cerebral, actuando como un neuro esteroide. Su versatilidad se manifiesta a través de la 25-hidroxivitamina D, su forma precursora, que circula en la sangre y atraviesa la barrera hematoencefálica. En el cerebro, específicamente en células gliales y neuronales, experimenta una transformación vital en su forma activa, la 1,25-hidroxi vitamina D. Este proceso bioquímico es esencial para su funcionalidad cerebral, ya que, a diferencia de ser pasiva, la forma activa busca activamente receptores específicos de vitamina D (VDR) presentes en una variedad de células, incluyendo las neuronas. Los VDR, distribuidos en más de 30 tipos celulares en todo el cuerpo, subrayan la importancia fundamental de esta vitamina en diversos sistemas biológicos. Estudios recientes han revelado un vínculo entre bajos niveles de 25-hidroxivitamina D y la manifestación de síntomas de ansiedad, esto ha reforzado la importancia de considerar la vitamina D no solo como esencial para la salud ósea, sino también como un elemento crucial para el equilibrio neurobiológico y emocional. La versatilidad de la vitamina D destaca su papel integral como un factor clave para la salud, emergiendo como un componente crucial no solo para la salud ósea, sino también como un actor principal en la salud cerebral.

Por otro lado, la interacción entre micronutrientes como calcio, magnesio y zinc con la ansiedad revela una compleja red de mecanismos biológicos que influyen en la salud mental. El calcio, reconocido por su papel en la señalización celular, despliega una influencia significativa en la ansiedad al modular neurotransmisores clave como la serotonina, vinculada al estado de ánimo. Su participación en la excitabilidad neuronal sugiere un papel

en la respuesta al estrés, mientras que su influencia en la activación de enzimas y vías de señalización podría tener impactos en la regulación emocional.

A su vez, el magnesio, esencial para más de 300 reacciones enzimáticas, emerge como un actor crucial en la ansiedad al actuar como cofactor en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina, fundamentales en la regulación del estado de ánimo. Además, su capacidad para modular receptores NMDA en el cerebro indicando una posible influencia en la plasticidad neuronal, lo que podría afectar la respuesta al estrés.

Por su parte, el zinc, esencial para diversas funciones biológicas, establece conexiones significativas con la ansiedad a través de su participación en la señalización neuronal y la modulación del sistema inmunológico. Su asociación con la síntesis y liberación de neurotransmisores, incluyendo el ansiolítico GABA, resalta su impacto en el equilibrio emocional.

Estos micronutrientes no solo influyen de manera directa en la función neuronal y la química cerebral, sino que también interactúan entre sí, creando un sistema interdependiente. Los desbalances en cualquiera de estos micronutrientes pueden alterar la homeostasis neurobiológica, contribuyendo así a la aparición o exacerbación de trastornos de ansiedad. La comprensión de esta interconexión ofrece una visión más completa de cómo estos elementos nutricionales pueden afectar la salud mental y señala la importancia de mantener un equilibrio adecuado para promover el bienestar emocional.

En última instancia, la estrecha conexión entre la nutrición y la ansiedad resalta el papel fundamental de las vitaminas y minerales en nuestra salud mental. Más allá de dar forma a nuestro bienestar físico, estas sustancias desempeñan un papel esencial en el equilibrio de nuestra salud emocional. De este modo, nuestras elecciones alimenticias no solo impactan nuestra condición física, sino que también ejercen una influencia significativa en nuestro estado mental y emocional. (194).

3.6.7. Estimulación Magnética Transcraneal en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: Avances Neurobiológicos y Potencial Terapéutico

Los trastornos de ansiedad comparten una base neurobiológica que involucra la hiperactividad de la amígdala, una región cerebral central en el procesamiento emocional, particularmente en situaciones estresantes o amenazadoras. Esta respuesta fisiológica activa la conocida reacción de "lucha o huida", contribuyendo a niveles notoriamente elevados de

preocupación y estrés, caracterizando así los síntomas del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) (196).

En este contexto, la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) se destaca como una modalidad terapéutica innovadora que busca influir en la actividad cerebral mediante la aplicación controlada de corriente eléctrica de baja intensidad en áreas específicas del cuero cabelludo. La EMT, al emplear campos magnéticos para inducir corrientes eléctricas en el cerebro, se presenta como una herramienta neuro modulativa que puede modular la excitabilidad neuronal, particularmente en regiones como la amígdala. (196).

Basada en los principios de la inducción electromagnética, la EMT utiliza pulsos magnéticos externos que atraviesan el cráneo, generando corrientes eléctricas en las neuronas subyacentes e influyendo en la excitabilidad neuronal y, por ende, en la función cerebral. Al operar mediante la inducción controlada de corriente eléctrica en la corteza cerebral, la EMT ha demostrado eficacia en la excitación o inhibición de tejido nervioso, particularmente en áreas con actividad cerebral anómala y dinámicas incorrectas. (199).

En el ámbito de la neurofisiología, la EMT se presenta como una herramienta neuro modulativa que utiliza campos magnéticos para estimular y restaurar células nerviosas, buscando aliviar y mitigar los síntomas asociados a enfermedades neuropsiquiátricas y trastornos del sistema nervioso. La aplicación de la EMT ha despertado interés en psiquiatría, explorando su eficacia como intervención terapéutica para diversos trastornos mentales, incluyendo el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado la EMT como tratamiento para psicopatologías como el trastorno de depresión mayor (TDM) y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). (200) Cabe mencionar que investigaciones recientes han revelado posibles beneficios de la EMT en la modulación de circuitos cerebrales vinculados a la ansiedad, abriendo una nueva perspectiva para el tratamiento de este trastorno. La EMT se presenta como una opción atractiva debido a su capacidad para focalizar áreas cerebrales específicas, permitiendo una personalización en la intervención terapéutica según las características individuales de los pacientes. (197,198).

También tenemos a la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr), la cual es caracterizada por la emisión iterativa de pulsos magnéticos, esta constituye una técnica basada en los principios de la inducción electromagnética. Este enfoque emplea campos magnéticos para modular la actividad neuronal, instigando corrientes eléctricas en tejidos cerebrales conductores.

En el contexto del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), la EMTr ha sido objeto de investigación como una posible intervención terapéutica. La premisa subyacente es que, al modular la actividad de regiones cerebrales específicas mediante pulsos magnéticos, se puede influir en los circuitos neuronales vinculados al TAG, mitigando así los síntomas asociados.

A pesar de la falta de elucidación completa de los mecanismos de acción, la ciencia neurofisiológica proporciona una comprensión parcial de los efectos de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMT) a nivel cerebral. El campo magnético inducido por la EMTr exhibe suficiente magnitud y consistencia para inducir la despolarización de las neuronas corticoespinales. Este fenómeno puede manifestarse directamente a través de la estimulación del cono axonal o de manera indirecta mediante la activación de interneuronas.

A nivel neural, se postula que la EMTr induce corrientes eléctricas tenues en las neuronas de la región estimulada, impactando la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y la plasticidad sináptica, procesos esenciales para la comunicación y adaptabilidad cerebral.

La influencia de la EMTr se extiende más allá de la excitación neuronal, manifestándose en la capacidad de inducir cambios en sistemas de neurotransmisión cruciales. Se observan ajustes en la dopamina, serotonina, receptores de NMDA, aspartato, Nerina y taurina, lo que subraya la multifacética capacidad de esta técnica para modular vías neuroquímicas fundamentales. Además, la EMTr ejerce su influencia a nivel genético al regular la expresión de genes esenciales para la plasticidad sináptica, como c-fos y c-jung, marcando así un impacto profundo en la adaptabilidad neuronal. (201).

La exploración de objetivos cerebrales específicos para la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) ha revelado áreas de particular interés, entre las cuales se destacan la corteza prefrontal dorsolateral y la ínsula. Estas regiones están intrínsecamente asociadas con la regulación emocional y la respuesta al estrés, sugiriendo un enfoque selectivo para modular circuitos neuronales relevantes en el contexto del TAG.

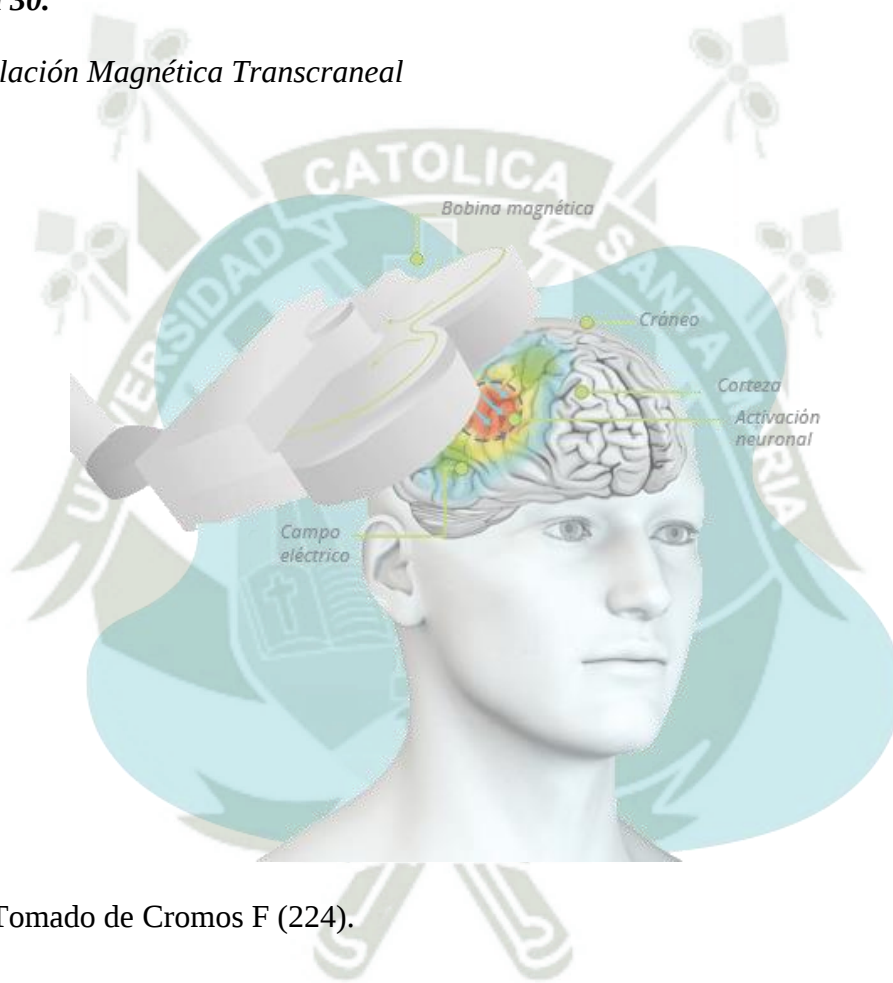
En cuanto al procedimiento de empleo del EMTr, este implica el posicionamiento de una bobina electromagnética sobre el cuero cabelludo del paciente. Estos pulsos magnéticos focalizados, al penetrar el cráneo, alcanzan con precisión áreas específicas del cerebro. La variabilidad de frecuencia, intensidad y patrón de estos pulsos se ajusta de acuerdo con el

protocolo de tratamiento, confiriendo a la EMTr una adaptabilidad precisa en su aplicación clínica.

No obstante, a pesar de evidencia preliminar que sugiere efectos beneficiosos en algunos casos de TAG, es imperativo reconocer que la investigación en torno a la EMTr como terapia para este trastorno se halla en una fase temprana, requiriendo mayor evidencia antes de considerar la EMTr como terapia estándar.

Figura 30.

Estimulación Magnética Transcraneal



Nota: Tomado de Cromos F (224).

5. DISCUSIÓN

En la presente investigación se evaluó el impacto de investigaciones formalizadas acerca del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y los diversos tratamientos empleados para abordarlo. Para fundamentar esta indagación, se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica de artículos científicos y tesis relacionadas con la temática, buscando comprender la complejidad de este trastorno y las estrategias terapéuticas desarrolladas. Para ello, se llevó

a cabo una lectura previa utilizando procesos de análisis y síntesis que contribuyeron en la sustentación de esta indagación.

El TAG se caracteriza por la presencia de ansiedad y preocupación excesivas, constituyendo dos de los componentes fundamentales de este trastorno. Con una prevalencia anual cercana al 3% en la población adulta, el TAG afecta a las mujeres con un riesgo dos veces mayor. Su inicio puede manifestarse en la infancia, adolescencia o cualquier etapa de la vida, y su curso suele ser fluctuante, exacerbándose en periodos de estrés y persistiendo a lo largo de muchos años (127,202–204). En este contexto, es relevante destacar que existe una correlación significativa identificada en estudios entre los síntomas del TAG y la depresión (3). Esta asociación subraya la complejidad y la interrelación de los trastornos mentales, resaltando la importancia de abordajes terapéuticos integrales. Además, se ha observado una conexión entre las perturbaciones afectivas como lo es la ansiedad y trastornos en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) así como el eje intestino-cerebro. (48). Este hallazgo demuestra la relevancia de explorar más a fondo las bases neurobiológicas del TAG y cómo estas pueden influir en su curso clínico y tratamiento.

En el marco de la investigación, se continuó profundizando en la complejidad del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) mediante la revisión de fuentes pertinentes. Es de esta manera que la revisión sistemática y directrices clínicas (106) proporciono información necesaria para una comprensión más profunda sobre los trastornos de ansiedad, destacando la influencia de factores psicológicos, biológicos, ambientales y genéticos en su etiología. Es destacable resaltar que, durante esta evaluación, se identificó una conexión interesante entre el TAG y el Alzheimer donde se plantea la posibilidad de vínculos neuro inflamatorios y estrés oxidativo que podrían contribuir al aumento del riesgo de desarrollar Alzheimer en etapas posteriores. Este hallazgo agrega una dimensión adicional de complejidad a la comprensión del TAG, sugiriendo posibles implicaciones a largo plazo que merecen una atención especializada. (106)

En el abordaje del trastorno de ansiedad generalizada (TAG), se identifican diversas alternativas terapéuticas, que van desde la psicoterapia hasta la terapia farmacológica, terapia cognitivo-conductual, terapias combinadas, uso de aplicaciones, herramientas de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) y terapias alternativas (86). Al seleccionar el tratamiento más adecuado, los médicos deben considerar factores como la opinión del paciente, historial clínico, condiciones médicas y psiquiátricas, edad, sexo, planes reproductivos, así como el costo y la disponibilidad de atención (105).

Dentro del ámbito terapéutico, se destaca la relevancia de la farmacoterapia y la psicoterapia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) se posicionan como fármacos primarios, mientras que la terapia cognitivo-conductual (TCC) se presenta como la forma más eficaz de psicoterapia para el TAG (106).

En una perspectiva más actualizada de la investigación, se amplía el panorama terapéutico. Además de los enfoques farmacológicos tradicionales, se exploran terapias novedosas como la agomelatina, la ketamina, la psilocibina y el cannabidiol (122). Dentro de la terapia psicológica, diversas intervenciones son objeto de estudio como la terapia basada en la atención plena, la terapia de aceptación y compromiso, la terapia psicodinámica, la terapia centrada en las emociones y la terapia conductual dialéctica; donde la TCC mantiene su posición destacada. Hallazgos prometedores incluyen la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en el TAG, la estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) también resultó efectiva para el TAG así como para trastorno de ansiedad social (TAS), la terapia de exposición aumentada mostró potencial en miedos específicos, por otra parte el estudio destacó la viabilidad de intervenciones en línea y basadas en dispositivos móviles como otra alternativa viable con una eficacia comparable a la terapia presencial (122).

Otra revisión complementa la perspectiva, enfocándose en investigaciones recientes relacionadas con la ansiedad y centrándose específicamente en el TAG y sus enfoques terapéuticos actuales (123). Además de los antidepresivos como ISRS, SNRIs, agomelatina y quetiapina, se reconoce la utilidad de intervenciones psicológicas en línea y se respalda el ejercicio físico como complemento en el manejo del TAG. Se mencionan enfoques innovadores como la estimulación magnética transcraneal repetitiva, y se subraya la evidencia respaldando terapias complementarias como ejercicio, yoga, acupuntura y *Withania somnifera* (ashwagandha). Se resalta la necesidad de investigar más a fondo terapias complementarias como los cannabinoides con un enfoque metodológico robusto (123).

Desde un abordaje más profundo de cada una de las terapias y enfoques terapéuticos se evaluó detenidamente cada modalidad para aportar una perspectiva más amplia y comprensible.

Abordando la variedad de enfoques encontramos primeramente a la psicoterapia, este tipo de terapia se destaca como una modalidad de tratamiento que se fundamenta en la relación entre un profesional de la salud mental y un paciente que busca abordar sus dificultades emocionales o conductuales asociadas al trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La psicoterapia orientada al TAG tiene como objetivo principal la identificación y modificación de pensamientos irracionales o catastróficos que generan ansiedad, así como el desarrollo de estrategias de afrontamiento adaptativas y eficaces. Numerosos estudios científicos respaldan la eficacia a corto y largo plazo de la psicoterapia para el TAG (71,72,76,101).

La aplicación de la psicoterapia puede llevarse a cabo tanto de manera individual como grupal y, frecuentemente, se combina con otras intervenciones como la farmacoterapia o técnicas de relajación. Los pacientes que se someten a psicoterapia experimentan una significativa reducción en los niveles de ansiedad, manifestando mejoras palpables en su calidad de vida. Además, la psicoterapia presenta menos efectos secundarios que los tratamientos farmacológicos y demuestra capacidad para prevenir recaídas. La intervención psicoterapéutica también aborda aspectos fundamentales como el aumento de la autoestima, confianza y asertividad del paciente.

Un estudio examinó la influencia de la terapia psicoterapéutica en adultos con TAG. Los resultados revelaron que esta modalidad terapéutica puede potenciar el rendimiento cognitivo en individuos afectados por TAG, indicando un efecto positivo en la superación de deficiencias cognitivas en áreas como la atención, memoria, toma de decisiones y cognición social (31).

En una esfera diferente, otro estudio abordó el aumento de la ansiedad, particularmente en el contexto de la pandemia de COVID-19. En este estudio se destacó la psicoterapia como una opción fundamental, incluso sustituyendo la prescripción de fármacos, especialmente en situaciones en las que los pacientes expresan resistencia al uso de medicamentos. Dentro de la psicoterapia, se incluyó entrenamiento en relajación y Mindfulness.

Por su parte el entrenamiento en relajación se centró en enseñar a los pacientes técnicas específicas para reducir la tensión física y mental, promoviendo un estado de relajación general. Por otro lado, la práctica de Mindfulness implicó la atención plena y consciente en el momento presente, contribuyendo a desarrollar una mayor conciencia emocional y a reducir la reactividad frente a los estímulos ansiosos. Ambas modalidades, integradas en la psicoterapia, actuaron sinérgicamente para ofrecer una herramienta terapéutica completa y

personalizada. Este enfoque no solo abordó la sintomatología ansiosa, sino que también buscó fortalecer los recursos internos del paciente, promoviendo habilidades de afrontamiento que trascienden el ámbito de la pandemia. La combinación de psicoterapia, entrenamiento en relajación y Mindfulness no solo brindó alivio a los síntomas agudos de ansiedad, sino que también proyectó beneficios a largo plazo al capacitar a los pacientes con herramientas que pudieron incorporar de manera continua en su vida cotidiana (71).

En relación con la terapia cognitivo-conductual, numerosas investigaciones han resaltado su eficacia en el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Como señala (30), la terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser un recurso valioso para mejorar significativamente los síntomas asociados al TAG, ofreciendo estrategias específicas para identificar y modificar patrones de pensamiento disfuncionales. Además, (76) destaca que esta modalidad terapéutica muestra resultados positivos, especialmente en casos de problemas emocionales recientes o leves, consolidándose como una herramienta efectiva para intervenir en las manifestaciones iniciales del trastorno. La terapia cognitivo-conductual (TCC) de tal manera se posiciona como una opción de elección, evidenciando su eficacia al abordar de manera precisa las complejidades de las dinámicas cognitivas y conductuales subyacentes a la preocupación persistente asociada al Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).

La intersección entre la depresión y la ansiedad ha sido objeto de profundo escrutinio en la investigación psicológica, revelando una compleja red de interconexiones y similitudes entre ambos trastornos emocionales. De esta forma la coexistencia frecuente de síntomas ansiosos y depresivos plantea un desafío integral en la comprensión y tratamiento clínico. En este contexto, un estudio destaca que la introducción de la Escala de Síntomas de los Trastornos de Ansiedad y Depresión (ESTAD), un cuestionario basado en el DSM-5, representa un avance sustancial en la evaluación clínica de los síntomas relacionados con la ansiedad y la depresión. Asimismo, la investigación (3) subraya la eficacia de la terapia cognitivo-conductual transdiagnóstica (TCC-T) como modalidad terapéutica integral en la mitigación de los síntomas evaluados por la ESTAD, tanto en poblaciones adultas como jóvenes. La TCC-T se encarga de modificar patrones cognitivos y conductuales compartidos entre diversos problemas emocionales, siendo una herramienta adaptable para tratar síntomas comunes. Reconociendo la complejidad y conexiones entre los problemas psicológicos, promoviendo una intervención precisa. Este hallazgo consolida la posición de la TCC-T como un enfoque terapéutico altamente versátil y aplicable en diversos contextos

poblacionales, destacando su capacidad para abordar de manera transversal los componentes cognitivos y conductuales asociados tanto a la ansiedad como a la depresión. En este sentido, la conjunción de la ESTAD y la TCC-T no solo refuerza la precisión diagnóstica, sino que también ofrece perspectivas terapéuticas sólidas para la intervención temprana y efectiva en la sintomatología ansioso-depresiva. (3)

La Terapia Cognitivo-Conductual Simplificada (SCBT) constituye una modalidad terapéutica derivada de la terapia cognitivo-conductual convencional, caracterizada por su enfoque simplificado y accesible. Su propósito es abordar y modificar patrones de pensamiento y comportamientos disfuncionales asociados a trastornos psicológicos, como la ansiedad y la depresión. A través de técnicas estructuradas y estrategias cognitivas y conductuales simplificadas, la SCBT busca facilitar la identificación y cambio de pensamientos irracionales, así como conductas perjudiciales, promoviendo la adopción de patrones de pensamiento más saludables y adaptativos. Su simplicidad la hace especialmente idónea para intervenciones pragmáticas y de corta duración, demostrando su eficacia en diversos trastornos psicológicos.

En el marco de la investigación sobre la Terapia Cognitivo-Conductual Simplificada (SCBT), el estudio (56) , se enfocó en evaluar la eficacia de la SCBT en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Este estudio, llevado a cabo mediante la asignación aleatoria de pacientes a grupos de tratamiento, evidenció resultados notables. El grupo sometido exclusivamente a SCBT exhibió una tasa de curación significativamente superior en comparación con aquellos que recibieron combinaciones de SCBT con medicación y aquellos que únicamente fueron tratados con medicación. Este hallazgo no solo resalta la eficacia de la SCBT como intervención independiente, sino que también sugiere un beneficio adicional al considerar su aplicación singular en el contexto del TAG. (56). Paralelamente, el estudio (60) agrega una dimensión intrigante al conectar los efectos de la SCBT con una reducción fisiológica de la ansiedad. Este hallazgo respalda la eficacia de la SCBT en un nivel más profundo. La consistencia de estos efectos con la reducción fisiológica subyacente de la ansiedad destaca la complejidad y la integralidad de los beneficios proporcionados por la SCBT. En conjunto, estos estudios arrojan luz sobre la capacidad distintiva de la SCBT para abordar los síntomas del TAG.

La Terapia de Conducta Racional Emotiva (REBT), es una modalidad terapéutica desarrollada por Albert Ellis, se basa en el enfoque Transdiagnóstico y se centra en la modificación de creencias irracionales para abordar diversos trastornos psicológicos. La

REBT propone reemplazar patrones de pensamiento disfuncionales con creencias racionales, promoviendo así una adaptación emocional y cognitiva más saludable.

En el estudio (54) , se exploró la eficacia específica de la REBT en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en estudiantes de medicina. Este enfoque terapéutico busco abordar los aspectos transdiagnósticos de la ansiedad, centrándose en la modificación de creencias irracionales. La investigación se realizó con 40 estudiantes de primer año de medicina y reveló resultados significativos en la reducción de niveles de ansiedad, así como en la transformación de cogniciones y creencias irracionales. La REBT demostró ser particularmente eficaz en la disminución de la intolerancia a la frustración y la exageración de las preocupaciones, indicando su capacidad para abordar componentes específicos del TAG. Aunque los resultados respaldaron la efectividad de la REBT en mejorar la función emocional en estudiantes de medicina con TAG, es crucial considerar que existieron limitaciones en el estudio debido a la ausencia de un grupo de control y la falta de seguimiento a largo plazo los cuales plantean interrogantes sobre la generalización de los resultados y la durabilidad de los efectos terapéuticos.

Un punto crucial por destacar son las intervenciones psicológicas en Atención Primaria las cuales constituyen un componente esencial para abordar debido a la alta prevalencia de trastornos mentales, como ansiedad, depresión y somatizaciones, y que se han venido exacerbando durante la pandemia. Estas intervenciones se presentan como alternativas de gran relevancia, debido a su eficacia, rentabilidad y potencial impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes.

Es así como el artículo (76) aborda la problemática de la alta prevalencia de trastornos mentales en el ámbito de Atención Primaria, particularmente durante la pandemia de COVID-19. Este destaca la eficacia y rentabilidad de la terapia psicológica basada en técnicas cognitivo-conductuales aplicada en grupos en comparación con el tratamiento habitual centrado en medicamentos. Este enfoque terapéutico demostró mejoras significativas en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Centrando en la necesidad de implementar programas preventivos, como la alfabetización emocional y el manejo del estrés, para reducir la prevalencia en la población vulnerable. A pesar de los resultados alentadores, se subraya la importancia de investigaciones adicionales para evaluar la sostenibilidad a largo plazo de estos beneficios y su aplicabilidad en diversos contextos de Atención Primaria.

Por otra parte, el artículo (109), abordó la aplicación de intervenciones de enfermería para tratar las alteraciones psicológicas en adolescentes durante la pandemia de COVID-19 igualmente mediante intervenciones de atención primaria. Estas intervenciones estuvieron basadas en la taxonomía NANDA, NIC y NOC, se estructuraron de esta forma con el fin de proporcionar un enfoque integral y estandarizado. La taxonomía NANDA (North American Nursing Diagnosis Association) cumplió un rol esencial al proporcionar un marco sistemático para la identificación y formulación de diagnósticos de enfermería específicos. En este contexto, NANDA permitió categorizar y describir con precisión las alteraciones psicológicas presentes en los adolescentes afectados durante la pandemia proporcionando un lenguaje común y una estructura coherente para la comunicación interprofesional. La clasificación NIC (Nursing Interventions Classification) por su parte ofreció un conjunto estandarizado de intervenciones de enfermería específicas para abordar los problemas de salud identificados mediante los diagnósticos NANDA, como el apoyo emocional, las técnicas de manejo del estrés y el acceso a servicios de salud mental. Este enfoque garantizó una respuesta efectiva y personalizada, adaptada a las necesidades individuales de los adolescentes afectados. Por otro lado, la taxonomía NOC (Nursing Outcomes Classification) se centró en la clasificación de resultados de enfermería estableciendo metas y criterios medibles, permitiendo así una evaluación objetiva y sistemática de la eficacia de las intervenciones implementadas. Esta capacidad de medición cuantificable del impacto de las intervenciones proporciona un indicador científico sólido y confiable. El estudio destacó la importancia de ofrecer apoyo de atención primaria en salud mental con el fin de abordar la ansiedad y depresión.

Ambos enfoques convergen en la afirmación contundente de que las intervenciones psicológicas en Atención Primaria no solo son eficaces y rentables, sino que también representan una respuesta integral y holística para abordar la complejidad de los trastornos mentales en diversos segmentos de la población. La atención primaria en salud mental se erige como un pilar esencial para mitigar el impacto de los trastornos mentales y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

La terapia farmacológica se erige como un componente esencial en el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), como respaldan las investigaciones. (19, 29, 51). El enfoque terapéutico no solo ha ganado reconocimiento por su papel esencial en el tratamiento del TAG, sino que también ha sido objeto de indagaciones exhaustivas que respaldan su eficacia.

En el contexto del tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG), la relevancia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de serotonina y norepinefrina (ISRN) se destacan como opciones de primera línea (1). Estos agentes, al elevar los niveles de neurotransmisores que regulan el estado de ánimo y la ansiedad en el cerebro, demuestran eficacia en el control de los síntomas del TAG. En contraste, las benzodiazepinas (BZ), a pesar de su efectividad y rápido inicio de acción, generan inquietudes debido al riesgo de dependencia y síntomas de abstinencia (24). Se propone la combinación de ISRS con BZ como una práctica común para lograr una eficacia clínica más rápida y potencialmente aditiva (18). La evolución en la preferencia de tratamientos se observa en el papel histórico central de las BZ, contrastado con la recomendación actual de su uso a corto plazo y la preferencia por antidepresivos (AD) a largo plazo (26). Aunque persisten debates sobre la eficacia y seguridad de las BZ, su prescripción prevalece en casos específicos.

La comparación de la eficacia entre BZ, ISRS y ISRN revela que todas son moderadamente efectivas en el tratamiento del TAG, siendo las BZ las más efectivas. Los mecanismos de acción divergentes, desde la activación del GABA hasta la modulación de serotonina y noradrenalina, subrayan la importancia de considerar las características individuales del paciente al seleccionar el tratamiento adecuado (19).

Por su parte en el análisis (29) este indica que, si bien tanto los ISRS como los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) son eficaces en la terapia de los trastornos de ansiedad, el beneficio parece aumentar con dosis más altas de ISRS, mientras que el incremento de dosis de ISRN no ofrece el mismo nivel de beneficio. Esto subraya la necesidad de una dosificación precisa para optimizar los resultados terapéuticos.

Considerando otra vertiente, el estudio (97) resaltó la relevancia de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) en la modulación de la conectividad funcional del tálamo; de acuerdo con resultados obtenidos mediante imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Se observaron cambios significativos en la conectividad talámica, caracterizados por un aumento en la integración global y el coeficiente de agrupamiento nodal, lo cual planteó la posibilidad de que las alteraciones neurofuncionales desencadenadas por los SNRI estarían intrínsecamente vinculadas a la mejoría clínica experimentada por los pacientes. Este descubrimiento fortaleció la hipótesis de que la conectividad talámica desempeña un papel central en la fisiología de la ansiedad y la depresión. Asimismo, proporciona una perspectiva intrigante sobre la

influencia crucial de los antidepresivos SNRI en la modulación de la conectividad talámica y su impacto en la mejoría clínica de pacientes con ansiedad y depresión

Desde otro enfoque el estudio (37) investigo los impactos de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en los niveles periféricos de citocinas inflamatorias en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Durante un período de 12 semanas, cuarenta y dos participantes sometidos a tratamiento con escitalopram o sertralina evidenciaron reducciones altamente significativas tanto en los niveles de ansiedad como en las citocinas inflamatorias. La correlación identificada entre las mejoras en los síntomas de ansiedad y los cambios en las citocinas, específicamente la Proteína C-reactiva (PCR) y la Interleucina-6 (IL-6), planteo la posibilidad de efectos antiinflamatorios agudos moderados atribuibles a los ISRS en el contexto del TAG. Este reconocimiento de una correlación significativa entre la reducción de la ansiedad y la modulación de las citocinas inflamatorias sugiere la presencia de efectos antiinflamatorios agudos moderados, delineando una conexión potencial entre los ISRS y la respuesta terapéutica.

Abordando otra perspectiva el estudio (36), confronto la eficacia y aceptabilidad de medicamentos de primera línea para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos. Aunque la mayoría de los fármacos exhibió superioridad frente al placebo en eficacia, la mejora en la aceptabilidad fue limitada. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina, así como ciertas benzodiazepinas, surgieron como opciones clínicamente viables en este escenario terapéutico. Específicamente, se destacaron el escitalopram y la duloxetine por su efectividad comprobada en la reducción de los síntomas del TAG. En un matiz particular, la vortioxetina que es un modulador de la serotonina se distinguió al manifestar una mejor aceptabilidad, constituyendo un factor relevante a considerar en la toma de decisiones terapéuticas.

Tomando como base lo mencionado en anterior estudio, la investigación (41) se centró en la evaluación de la eficacia de la vortioxetina en individuos afectados por el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) que desempeñan roles laborales y/o académicos. La vortioxetina, en este contexto, manifestó un impacto positivo sustancial en los síntomas asociados a la ansiedad, así como en el funcionamiento general y la calidad de vida de los pacientes. Este estudio, mediante un riguroso análisis, evidenció que la vortioxetina no solo presentaba beneficios inmediatos en la reducción de los síntomas del TAG, sino que también confería una disminución palpable en el riesgo de recaída en comparación con la

administración de un placebo. La robustez de estos resultados se reflejó en mediciones objetivas obtenidas a través de instrumentos clínicos reconocidos, como la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), la Escala de Mejoría Clínica Global (CGI-S), la Escala de Depresión Hospitalaria (HAD), la Escala de Disfunción del Sueño (SDS), y el Cuestionario de Salud SF-36. Este conjunto de evidencia respalda de manera contundente la eficacia de la vortioxetina en múltiples dimensiones relacionadas con el TAG. Además, en el estudio, se destacó la capacidad preventiva de la vortioxetina en lo que respecta a la recurrencia del TAG, consolidando su posición como una opción terapéutica significativa en la gestión a largo plazo de esta entidad clínica.

En contraposición con las investigaciones previas el estudio (89) se enfocó en la evaluación de la vortioxetina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos, explorando aspectos críticos relacionados con su eficacia y seguridad. A pesar de las perspectivas alentadoras iniciales que sugirieron posibles ventajas, como la ausencia de disfunción sexual y el control del aumento de peso en comparación con los medicamentos de primera línea, los resultados de la investigación revelaron una incertidumbre sustancial en relación con la eficacia de la vortioxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. El análisis subrayó no solo la ambigüedad en los resultados sino también la identificación de un riesgo potencial de náuseas como efecto secundario, introduciendo así una capa de complejidad en la evaluación de su perfil de seguridad. Es así que a pesar de las expectativas iniciales que se tuvo, la presencia de riesgos potenciales, como las náuseas, complica la percepción de su idoneidad desde el punto de vista de la seguridad.

De tal manera se puede decir que la vortioxetina emerge como una opción terapéutica con aspectos positivos en la aceptabilidad y eficacia según algunos estudios, pero la incertidumbre en su eficacia y la identificación de riesgos potenciales, como las náuseas, plantean desafíos significativos. Es así que la toma de decisiones clínicas debe basarse en un análisis equilibrado de sus beneficios y riesgos, reconociendo la variabilidad en los resultados según contextos específicos. La necesidad de una aproximación individualizada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se destaca como un aspecto crucial en la gestión clínica.

Considerando una variable adicional que podría incidir, la revisión sistemática y análisis de red del estudio (38) se erige como un análisis exhaustivo y esclarecedor al examinar la eficacia y tolerabilidad de diversos tratamientos para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Este estudio, se abarcó 89 estudios centrados en la comparativa de distintos

medicamentos con placebo o control activo, proporcionando una panorámica integral del espectro terapéutico disponible. Los resultados obtenidos no solo revelaron la eficacia sustancial de agentes farmacológicos clave, como la duloxetina, pregabalina, venlafaxina y escitalopram, en la atenuación de los síntomas de ansiedad, sino que también destacaron su aceptabilidad en términos de tolerabilidad. Asimismo, otros compuestos como la mirtazapina, sertralina, fluoxetina, buspirona y agomelatina, en su mayoría, demostraron tanto eficacia como tolerabilidad, a pesar de que los resultados se vieron limitados por el tamaño reducido de las muestras. En particular, la quetiapina se destacó por ejercer el efecto más pronunciado en la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A), a pesar de presentar notables deficiencias en cuanto a tolerabilidad. Adicionalmente, se observó que tanto las benzodiazepinas como la paroxetina manifestaron eficacia en el tratamiento del TAG, aunque su tolerabilidad se sitúa en un nivel inferior en comparación con el grupo de placebo. Este análisis del espectro terapéutico subraya la complejidad en la toma de decisiones clínicas para abordar el TAG, destacando la necesidad imperativa de considerar tanto la eficacia como la tolerabilidad en la elección de tratamientos personalizados.

En contraste a uno de los fármacos previamente discutidos, el estudio (43) sobre la pregabalina en pacientes no respondedores al escitalopram se centró en un grupo más específico y no encontró diferencias significativas entre los grupos de pregabalina y placebo en tasas de respuesta y remisión. Este hallazgo, plantea interrogantes sobre la utilidad de la pregabalina como complemento en el tratamiento del TAG.

Explorando otra perspectiva, el metaanálisis de red realizado en el estudio (55) proporcionó una evaluación comparativa de las tasas de remisión y tolerabilidad entre diversos medicamentos para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). En este análisis, la agomelatina se destacó como eficaz en la remisión, aunque con limitaciones relacionadas con los tamaños de muestra utilizados en el estudio. Además, el estudio resaltó la eficacia de ciertos fármacos, como la duloxetina, escitalopram, venlafaxina, paroxetina y quetiapina, en lograr tasas significativas de remisión, aunque con la contrapartida de una tolerabilidad reducida. Este hallazgo subraya la importancia de considerar factores adicionales en la toma de decisiones terapéuticas.

Otra vertiente que ha sido objeto de exhaustivo análisis se centra en la evaluación de la eficacia de agomelatina, un novedoso agonista de la melatonina, en el abordaje de síntomas de ansiedad y disfunción funcional asociados al Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Este estudio se fundamenta en datos recabados a partir de tres ensayos clínicos aleatorizados

y controlados con placebo, donde se emplearon la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) como instrumentos de medición de los síntomas y la disfunción funcional, respectivamente. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante un modelo de efectos aleatorios, calculando tasas de remisión y respuesta para ambas escalas, brindando así una evaluación integral de la eficacia de agomelatina en el tratamiento del TAG. Los resultados revelaron una significativa reducción en la puntuación total de HAM-A y SDS en el grupo tratado con agomelatina en comparación con el grupo placebo. Además, se evidenciaron tasas notables de respuesta y remisión de síntomas en el grupo de agomelatina, subrayando su potencial terapéutico en el abordaje del TAG. De manera complementaria, se exploró el mecanismo de acción de agomelatina, identificando su papel como antagonista en los receptores 5-hidroxitriptamina(2C), lo que conlleva a una mejora en la actividad de las vías dopaminérgicas y adrenérgicas fronto-corticales. Esta acción farmacológica respalda la eficacia ansiolítica de agomelatina y su capacidad para prevenir recaídas, aspecto crucial en el tratamiento a largo plazo del TAG.

Es importante destacar que la agomelatina ha sido objeto de comparaciones con otros antidepresivos, y los hallazgos indican que su eficacia es equiparable o superior en términos de eficacia, consolidando su posición como una opción terapéutica destacada en el abordaje del TAG (88).

Desde otro ángulo el metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de la agomelatina en el TAG (57) ofreció una evaluación crítica de su utilidad clínica. Debido que a pesar de haber demostrado mejoras significativas en los puntajes de la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), prevalecieron preocupaciones derivadas de efectos secundarios, como el aumento de pruebas de función hepática y náuseas. Estos hallazgos plantean interrogantes cruciales sobre el equilibrio entre la eficacia terapéutica y la seguridad de la agomelatina en el tratamiento del TAG.

Por su parte el artículo (93) realizó una exhaustiva evaluación sobre la aplicación de agomelatina en el manejo terapéutico del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se profundizó en el mecanismo de acción de este antidepresivo, resaltando su capacidad para activar los receptores de melatonina e inhibir los receptores 5-HT_{2C}. Esta acción se traduce en la modulación de circuitos relacionados con el estrés y neurotransmisores asociados con la ansiedad, sugiriendo un enfoque integral en el tratamiento del TAG.

Aunque el artículo señaló ciertas inquietudes respecto a posibles efectos secundarios y hepatotoxicidad asociada con el uso de agomelatina, se destacó su perfil favorable en términos de tolerancia y la presencia mínima de efectos secundarios. Estas características positivas posicionan a agomelatina como una alternativa prometedora para abordar el TAG, ya que la aceptación y adherencia del paciente al tratamiento son factores críticos en la efectividad terapéutica a largo plazo.

Mediante las investigaciones se puede inferir que la agomelatina sobresale como una opción terapéutica significativa en el abordaje del TAG, mostrándose equiparable o incluso superior a otros antidepresivos en eficacia según el estudio (88). No obstante, se hace evidente la necesidad imperante de llevar a cabo una evaluación continua de su perfil de seguridad para respaldar su uso a largo plazo. La combinación de resultados alentadores y desafíos pendientes resalta la importancia de investigaciones adicionales que guíen una implementación informada y efectiva de la agomelatina en el tratamiento integral del TAG.

Otro fármaco que fue parte de este análisis fue el tandospirone, un ansiolítico que pertenece a la clase de las azapironas. Desde su introducción en la práctica clínica, ha sido objeto de diversos estudios para evaluar su eficacia y mecanismos de acción. Como es el caso del estudio (118) el cual investigó la efectividad de distintas dosis de tandospirone en pacientes con TAG, revelando hallazgos relevantes. Entre ellas se encontró que la dosis alta (tandospirone 60 mg/día) mostró resultados tempranos superiores en comparación con la dosis baja (tandospirone 30 mg/día). De igual forma en la investigación destacó que los pacientes más jóvenes, con síntomas leves y una función fisiológica mejorada, experimentaron un inicio temprano y resultados positivos. Además, el tiempo de inicio del tratamiento se reveló como un predictor significativo de los resultados terapéuticos. Para su evaluación el estudio se implementó las escalas de Ansiedad de Hamilton (HAMA), Impresión Clínica Global-Severidad (CGI-S) y Short-Form-12 (SF-12) con el fin de evaluar los resultados clínicos de manera integral. Los resultados destacaron la prometedora eficacia del tandospirone, especialmente a dosis más elevadas, en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La identificación de factores como la edad, la gravedad de los síntomas y la función fisiológica contribuyeron a la comprensión de los predictores que influyen en la respuesta terapéutica. Estos hallazgos respaldan la consideración cuidadosa de tandospirone como una opción terapéutica valiosa, subrayando la importancia de ajustar la dosis según las características individuales de los pacientes para optimizar los resultados clínicos.

En la revisión científica (18) por su parte aborda una gama diversa de clases de agentes terapéuticos, proporcionando una taxonomía detallada que explora sus aplicaciones y limitaciones específicas en el contexto del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Dentro de esta categorización se destacó la Bupropiona. Este análisis no solo destaca su inclusión, sino que también ofrece una base biológica que respalda la capacidad intrínseca de la Bupropiona para modular la neurotransmisión. Actuando como agonista parcial en el receptor correspondiente, la Bupropiona regula la actividad serotoninérgica y ejerce influencia sobre los circuitos neurales asociados a la ansiedad. Esta perspectiva biológica aporta claridad sobre los mecanismos de acción de la Bupropiona y su implicación directa en la gestión de la ansiedad, proporcionando así un enfoque más integral en el análisis de agentes terapéuticos para el TAG. Asimismo, la investigación se adentra en los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la clomipramina, desentrañando meticulosamente su mecanismo de acción en la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Esta acción farmacológica es fundamental para comprender su utilidad terapéutica específica en el TAG, ya que aumenta la disponibilidad de estos neurotransmisores en las sinapsis neuronales, modulando así la neurotransmisión asociada a la ansiedad. De manera concurrente, la revisión aborda el impacto de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), describiendo con precisión su mecanismo de acción al inhibir la degradación de neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina y dopamina. Este proceso amplifica su disponibilidad sináptica, contribuyendo al control de la ansiedad. Este enfoque integral ofrece una comprensión más clara de cómo estos diferentes agentes terapéuticos afectan los sistemas de neurotransmisores relevantes en el contexto del TAG.

La investigación también recalca a la agomelatina la cual actúa como antidepresivo con acción dual en receptores de melatonina y serotonina. Este perfil farmacológico sugiere la posibilidad de una influencia tanto en la regulación del ritmo circadiano como en la modulación directa de la neurotransmisión serotoninérgica, aportando así una perspectiva singular al panorama de estrategias farmacológicas emergentes.

Al mismo tiempo el estudio destaca a la guanfacina el cual se presenta como un fármaco en desarrollo que está siendo evaluado por su capacidad para influir en la actividad noradrenérgica y reducir la ansiedad al activar los receptores alfa-2 adrenérgicos (18).

El estudio se extiende hacia enfoques menos convencionales, ampliando su análisis hacia el aceite de lavanda, el cual, por sus propiedades relajantes y ansiolíticas, se propone como una perspectiva adicional dentro del repertorio terapéutico. Se postula que este agente podría

ejercer su efecto mediante la interacción con receptores GABAérgicos y glutamatérgicos, modulando de esta manera la actividad neuronal asociada a la ansiedad. Por otro lado, el estudio, también subraya la necesidad de precaución en relación con el empleo del kava, desaconsejándolo por consideraciones de seguridad relacionadas con posibles efectos adversos hepáticos (18). Esta revisión proporciona una visión más completa y detallada de la amplia gama de enfoques terapéuticos actualmente disponibles para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Abarcando, desde los tradicionales hasta los más innovadores, aportando una perspectiva única en términos de mecanismos de acción, perfiles farmacológicos y potenciales impactos en la gestión del TAG. Esta diversidad refleja la constante evolución y expansión de las estrategias terapéuticas disponibles, destacando la necesidad de una evaluación detallada y personalizada para cada paciente.

Este trabajo propone explorar opciones más amplias en el tratamiento de este trastorno, considerando medicamentos no convencionales que muestran potencial para abordarlo.

En este contexto, el artículo (77) analiza la posibilidad de utilizar neuropéptidos en terapia combinada para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, así como fármacos moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica e inhibidores de canales iónicos dependientes de voltaje. La justificación para esta indagación se sustentó en las limitaciones significativas de las terapias convencionales, que incluyen costos elevados, efectos secundarios severos y una eficacia subóptima. La investigación dirige la atención hacia objetivos específicos, tales como el sistema de glutamato, los canales iónicos dependientes de voltaje y el sistema de neuropéptidos, con el objetivo de potenciar la efectividad del tratamiento. Para ello hay que tener en cuenta que la relación directa entre el sistema de glutamato y la ansiedad ha sido objeto de un extenso estudio, revelando la relevancia crucial de este sistema neurotransmisor en la manifestación de trastornos de ansiedad. El glutamato, como principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central, participa en la modulación de la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica, funciones esenciales en la regulación de los estados emocionales. La modulación farmacológica de la neurotransmisión glutamatérgica ha emergido como una estrategia clave para intervenir en la fisiopatología de la ansiedad. Es así como fármacos como la ketamina y el Propofol han demostrado resultados ansiolíticos alentadores al modular los receptores de glutamato, especialmente los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). La ketamina, por ejemplo, actúa como un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, ejerciendo efectos positivos en la regulación de la excitabilidad neuronal y, por ende, en la reducción de la ansiedad. Asimismo, el Propofol, al actuar como

potenciador de los receptores GABAérgicos, contribuye a la inhibición de la excitación neuronal, ofreciendo efectos ansiolíticos adicionales. Por otra parte, los canales iónicos dependientes de voltaje, especialmente los canales de calcio también desempeñan un papel crucial en los procesos fisiológicos vinculados a la ansiedad. La entrada de calcio en las células nerviosas participa en la liberación de neurotransmisores y en la regulación de la excitabilidad neuronal. La inhibición específica de estos canales mediante fármacos son objeto de investigación como potenciales agentes ansiolíticos, apuntando a reducir la excitación neuronal asociada a la ansiedad. En lo que respecta al sistema de neuropéptidos, que abarca la oxitocina y la vasopresina, su contribución a la regulación del comportamiento social, el establecimiento de vínculos afectivos y la respuesta al estrés ha sido ampliamente reconocida y respaldada por evidencia científica. Estos neuropéptidos actúan como moduladores en diversas áreas cerebrales, influyendo en la respuesta emocional y el procesamiento del miedo. La oxitocina, por ejemplo, ha demostrado efectos ansiolíticos al promover la sociabilidad y reducir la respuesta de estrés. La consideración de estos enfoques no convencionales sugiere la posibilidad de crear nuevos medicamentos que aborden la complejidad de la ansiedad desde múltiples perspectivas. La propuesta central es integrar estas diferentes estrategias en una terapia combinada, aspirando a lograr un tratamiento más efectivo y bien tolerado para los trastornos de ansiedad.

Otro tipo de terapia novedosa es la investigación (81) el cual se enfocó en la evaluación de la eficacia terapéutica de Aviandr, un innovador antidepresivo con selectividad hacia los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, esta indagación fue respaldada por el empleo de un Sistema de Respuesta Web Interactivo (IWRS). El estudio se llevó a cabo a través de un riguroso diseño de tres fases, que abarcó la introducción con placebos, la terapia con Aviandr o placebo, y la fase de observación bajo placebo, con el fin de arrojar luz sobre la capacidad de Aviandr para mitigar los síntomas asociados al trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La eficacia de Aviandr se destacó significativamente en comparación con el grupo de placebo durante el estudio. Se observó una notable reducción en los síntomas asociados al trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en los participantes que recibieron dosis diarias de 40 y 60 mg durante el periodo de 8 semanas. La acción de Aviandr en la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina contribuyó a mejorar el equilibrio de neurotransmisores en el cerebro, lo que se tradujo en una respuesta terapéutica más efectiva en comparación con el grupo que recibió placebo. La capacidad de Aviandr para regular estas vías específicas se evidencio en base a la información recabada durante la fase de

observación el cual resaltó la consistencia y la fuerza de la respuesta terapéutica del Aviandr. Los hallazgos de la investigación también contribuyeron a respaldar la idea de que Aviandr no solo supera al placebo en términos de eficacia, sino que también ofrece beneficios tangibles en la mejora de la calidad de vida de los individuos afectados por el trastorno de ansiedad generalizada. De esta manera, esta terapia farmacológica se consolida como una opción prometedora para abordar el TAG.

Por otro lado, tenemos a la doxepina, un antidepresivo tricíclico ampliamente comercializado y reconocido por su utilización global en el tratamiento de insomnio y depresión pero que no ha sido muy investigado para abordar el TAG. Por ello el estudio (99) se centró en evaluarlo, específicamente evaluó su eficacia y seguridad. Para la investigación se empleó dosis bajas (6.25 mg a 12.5 mg por día) y se trabajó con pacientes chinos que padecían trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados obtenidos revelaron que la doxepina a dichas dosis demostró ser clínicamente efectiva y segura, evidenciando una significativa reducción en los síntomas de ansiedad, evaluados mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAMA). Además de sus propiedades ansiolíticas, se observaron impactos en los sistemas neuroendocrinos y en la actividad metabólica, destacando alteraciones en los niveles de glucosa en sangre y lípidos. Aunque es imperativo reconocer en la investigación se presentaron las limitaciones inherentes al estudio, como un reducido tamaño de muestra y ausencia de un grupo de control con placebo, a pesar de ello estos resultados indican que la doxepina, a dosis bajas, podría constituir una opción de tratamiento prometedora para el TAG.

Un ejemplo particular es el flumazenil conocido como antagonista de los receptores de benzodiazepinas (BZD). Aunque su aplicación convencional se centra en contrarrestar los efectos de las benzodiazepinas, en los últimos años ha surgido como objeto de investigación para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Por ejemplo, en el estudio (116) se focalizó en la evaluación del empleo del flumazenil en infusiones de baja dosis como tratamiento para el TAG. La investigación se fundamentó en la teoría de que el flumazenil podría restaurar la función natural de la allopregnanolona, un neuroesteroide con propiedades ansiolíticas, ofreciendo así un enfoque potencialmente eficaz para mitigar la ansiedad. El mecanismo de acción del flumazenil en el tratamiento del TAG se fundamentó en su capacidad para actuar como un antagonista en el sitio de unión de las benzodiazepinas en el receptor GABA A. Esto significa que el flumazenil bloquea los efectos de las benzodiazepinas en el receptor GABA A, lo que puede ayudar a restaurar la función normal

de este receptor y reducir los síntomas de ansiedad asociados con el TAG. Para llevar a cabo el estudio, se administró infusiones a pacientes que evidenciaban tener TAG, la administración consistió en dos infusiones, cada una con 16 mg de flumazenil en 30 mL de solución, totalizando 32 mg, con una tasa de flujo diseñada para administrar aproximadamente 4 mg en 24 horas. Los resultados revelaron respuestas positivas en todos los participantes, logrando la remisión de los síntomas en su mayoría, de igual forma se consideró seguro debido a que no se evidenciaron cambios significativos en la función orgánica. Aunque los hallazgos recogidos fueron prometedores, se enfatiza la necesidad de investigaciones adicionales, preferiblemente mediante ensayos controlados aleatorios, para validar y fortalecer estos descubrimientos.

Otro estudio que abordó al flumazenil en el tratamiento para el TAG fue el estudio (121), el cual se enfocó en determinar la viabilidad de este para emplearlo como tratamiento de este padecimiento. Para ello se reclutó a once participantes que cumplieran con criterios de inclusión y se les administró FMZ mediante infusión subcutánea continua, con una dosis de 16 mg en cada infusión y un total acumulado de 32 mg durante aproximadamente 8 días. Para poder evaluar su efectividad se realizaron evaluaciones exhaustivas de los síntomas de ansiedad mediante escalas como: la Escala de Ansiedad del Estado del Inventario de Ansiedad de Spielberger (SSAI-6) y la subescala de ansiedad del cuestionario de Estrés, Ansiedad y Depresión de 21 ítems (DASS-21). Además, se midieron los síntomas de estrés y depresión con las subescalas correspondientes del DASS-21, y se evaluaron los problemas de sueño a través de la Escala de Sueño de Jenkins (JSS). Estas evaluaciones se llevaron a cabo al inicio del estudio y en los días 4, 8, 14 y 28 después de la administración de FMZ. Los resultados evidenciaron que FMZ logró una disminución efectiva en los síntomas de ansiedad en pacientes con TAG, incluyendo aquellos que no habían respondido a tratamientos previos. A pesar de ciertas limitaciones, como su tamaño de muestra reducido y el diseño abierto, el estudio sugiere la prometedora posibilidad de FMZ como opción terapéutica para el TAG.

Los estudios (116) y (121) ofrecen una perspectiva prometedora sobre el potencial del flumazenil para modular los mecanismos neuroquímicos implicados en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Se ha observado mediante estos estudios que el flumazenil no solo desempeña el papel de un simple antagonista, sino que también puede poseer propiedades moduladoras que contribuyen a mantener la homeostasis neuroquímica. Este aspecto cobra una relevancia particular debido a que el desequilibrio neuroquímico

constituye una característica distintiva en los trastornos de ansiedad, incluyendo el TAG. De esta manera, el flumazenil podría influir de manera positiva en la sintomatología asociada al TAG, ofreciendo una perspectiva esperanzadora para el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos y novedosos para su abordaje.

En el contexto de opciones farmacológicas prometedoras el estudio (33) destaca una serie de fármacos, entre ellos la ketamina, el riluzol, el xenón y el neuroesteroide aloradina. Estos compuestos presentan perfiles farmacológicos innovadores al modular la neurotransmisión glutamatérgica y los receptores de neuro esteroides en el cerebro. La ketamina, conocida por su acción antagonista en los receptores de glutamato NMDA, ha demostrado potencial en la mejora de los síntomas ansiosos. El riluzol, al actuar sobre los canales de sodio y glutamato, también ha mostrado efectos moduladores en la excitabilidad neuronal, sugiriendo un posible papel en la regulación de la ansiedad. El xenón, un gas noble, por su parte se destaca por su capacidad para modular la transmisión glutamatérgica y, por ende, se postula como un agente ansiolítico emergente. El neuroesteroide aloradina, al influir en los receptores de neuro esteroides, presenta una perspectiva única en la regulación de la ansiedad. Estos compuestos, al ofrecer mecanismos de acción específicos en la neurotransmisión y los receptores implicados en el TAG, representan enfoques terapéuticos novedosos y prometedores, sin embargo, se requiere un estudio más detallado para comprender completamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de trastornos de ansiedad.

Otro enfoque innovador es el estudio (48) el cual se adentra en la indagación sobre la terapéutica derivada de la modulación farmacológica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Para ello el estudio realizó una exhaustiva revisión bibliográfica, donde se exploraron diversas estrategias farmacológicas, entre las cuales sobresalen los antagonistas de los receptores de la hormona liberadora de corticotropina (CRF), los antagonistas de los receptores de glucocorticoides (GCR), la regulación de los receptores NPFFR2 y los antagonistas de FKBP5. La investigación revela que los antagonistas de los receptores de glucocorticoides (GCR) se presentan como una prometedora alternativa al modular la respuesta inflamatoria y neuroendocrina asociada a la ansiedad. Estos compuestos, al intervenir en la acción de los glucocorticoides, hormonas clave en la regulación del estrés, muestran su capacidad para mitigar los efectos perjudiciales de la respuesta inflamatoria. Al bloquear los receptores de GCR, se logra atenuar la sensibilidad a estímulos estresantes, contribuyendo de manera significativa a la mejora de los síntomas del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Por otra parte, la regulación de los receptores NPFFR2 se erige como

una estrategia fascinante al influir en las vías neuronales vinculadas a la ansiedad. Se ha constatado que la activación o inhibición de estos receptores puede modular la actividad neuronal asociada a la respuesta al estrés, proporcionando, de igual manera, una perspectiva sumamente prometedora para el tratamiento del TAG. Por último, el artículo aborda la perspectiva de los antagonistas de FKBP5, los cuales, al intervenir directamente en la regulación de los receptores de glucocorticoides, ofrecen una estrategia concreta para atenuar la respuesta al estrés. En este contexto, cabe destacar que FKBP5 desempeña un papel crucial al regular la sensibilidad de dichos receptores. La inhibición de FKBP5 se revela como un punto estratégico para modular la respuesta del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), contrarrestando así los efectos adversos asociados al estrés crónico. Al inhibir FKBP5, se abre una vía terapéutica que, al modular la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides, busca no solo aliviar la respuesta al estrés, sino también mejorar significativamente los aspectos sintomáticos vinculados al TAG. Este enfoque específico subraya la importancia de considerar la regulación finamente ajustada de los mecanismos fisiológicos en la búsqueda de estrategias terapéuticas más efectivas y precisas. En conjunto, estos enfoques farmacológicos que se abordaron muestran una promesa al incidir en diferentes puntos de la cascada de respuestas al estrés, ofreciendo así una perspectiva integral para la modulación terapéutica del TAG. Aunque se requieren investigaciones adicionales para validar su eficacia y seguridad a largo plazo, la evidencia existente respalda la consideración de estos enfoques como alternativas terapéuticas potenciales en el tratamiento de trastornos afectivos, como lo es el TAG (48).

Desde otra enfoque importante en el abordaje del TAG encontramos a la terapia combinada. La terapia combinada ha obtenido reconocimiento destacado en el abordaje de los trastornos de ansiedad, consolidándose como una estrategia de alta efectividad y amplia aplicación en el ámbito clínico. Esta modalidad terapéutica se distingue por la aplicación simultánea de psicoterapia junto con fármacos ansiolíticos o antidepresivos.

Al abordar esta modalidad terapéutica, se pone de relieve la importancia de analizar de manera minuciosa los beneficios y riesgos asociados. La efectividad de la terapia combinada se configura a través de factores esenciales, como la singularidad de cada paciente, el tipo de psicoterapia, el medicamento utilizado y la duración del tratamiento (18,19,24,26,29,34,37,66,76,85). La singularidad de cada individuo, junto con su historial clínico y su respuesta única a la terapia y los medicamentos, constituyen elementos intrínsecos que influyen directamente en la eficacia de la terapia combinada (51). Los

resultados de las investigaciones destacan que la terapia combinada emerge como una alternativa útil en casos de Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) que no responden satisfactoriamente a la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) por sí sola, siempre que se realice una evaluación individualizada y un seguimiento adecuado.

Desde nuestra investigación podemos destacar los siguientes estudios los cuales abordan esta perspectiva, así como en algunos casos la comparación de estos dos tipos de tratamientos. Es así que el metaanálisis (53) examinó la eficacia de tratamientos para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), evidenciando que la terapia cognitivo-conductual (TCC) se posiciona como el enfoque más efectivo. Sin embargo, se destacó que tratamientos como el diazepam y la duloxetina, junto con la TCC basada en internet, también exhibieron un potencial significativo, pero con un impacto menor (53). El estudio (85) por su parte comparó la eficacia de la terapia cognitivo-conductual centrada en la intolerancia a la incertidumbre (CBT-IU) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los resultados demostraron que tanto la CBT-IU como los ISRS resultaron efectivos para el TAG, pero la CBT-IU mostró resultados significativamente superiores a los ISRS al final del tratamiento. El estudio (105) destaca la alta prevalencia (34%) en los EE. UU. de TAG y su impacto significativo en la calidad de vida. Menciona que la elección del tratamiento se basa en factores individuales, considerando las preferencias del paciente, historial clínico, situación financiera y acceso a la atención. Y de igual forma destaca que los ISRS y los IRSN emergen como terapias farmacológicas de primera elección, sin embargo, destaca que la terapia cognitivo-conductual se posiciona como el método no farmacológico más efectivo (105). En tanto el análisis de revisión bibliográfica enfocado en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) (101) destaca la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) como enfoque principal. La TCC aborda técnicas de relajación, reestructuración cognitiva y exposición gradual, emergiendo como una estrategia altamente recomendada. En términos de farmacoterapia, se identifican los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina-Norepinefrina (IRSN) como terapias de primera línea. Medicamentos como la sertralina, la escitalopram y la venlafaxina demuestran eficacia significativa en la reducción de los síntomas de ansiedad. Adicionalmente en este análisis, se exploran opciones farmacológicas de segunda línea, como la pregabalina y la quetiapina. Este análisis subraya la importancia de considerar enfoques terapéuticos tanto psicológicos como farmacológicos en la gestión efectiva del trastorno. Del mismo modo el análisis del impacto del TAG en adultos jóvenes (102) aboga

por un enfoque integrado que combine la terapia cognitivo-conductual y el tratamiento farmacológico, donde los ISRS e IRSN se destacan como terapias de primera línea. Este estudio, utilizando enfoques cuantitativos y cualitativos, sugiere que la terapia individual puede ser más efectiva que la grupal (102).

En base lo presentado se puede decir que la terapia combinada emerge como un enfoque sobresaliente en la abordaje de los trastornos de ansiedad, destacándose por su alta efectividad y amplia aplicabilidad en el ámbito clínico. Aunque la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) se posiciona como el enfoque más efectivo en algunos estudios, la combinación con tratamientos farmacológicos se revela como una alternativa valiosa, especialmente en situaciones donde la TCC sola no ha generado una respuesta satisfactoria.

De igual forma es importante subrayar que la gestión exitosa del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) requiere un enfoque integral que tome en cuenta las preferencias del paciente, su historial clínico, situación financiera y acceso a la atención. Este enfoque personalizado se convierte en un factor determinante para adaptar el tratamiento de manera óptima, permitiendo una mayor efectividad y bienestar general para el individuo afectado.

Los enfoques terapéuticos contemporáneos para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) incluyen metodologías relevantes como el Mindfulness, la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) y la Terapia de Entrenamiento de Atención Plena (MT). Estas metodologías, al erigirse como fundamentales en la intervención psicoterapéutica, proporcionan marcos conceptuales y estratégicos esenciales para comprender y tratar la ansiedad generalizada. El Mindfulness, con sus raíces en prácticas contemplativas orientales, se enfoca en la atención plena al momento presente, cultivando la conciencia sin juicio hacia los pensamientos y emociones. Por otro lado, la ACT se basa en la aceptación de las experiencias internas y en la promoción de valores personales, buscando la flexibilidad psicológica mediante la acción comprometida. La MT, fundamentada en principios de la meditación mindfulness, se orienta hacia el entrenamiento sistemático de la atención, fortaleciendo la capacidad de concentración y reduciendo la reactividad emocional.

Los resultados de estudios recopilados en nuestra investigación revelan que el uso de Mindfulness como método para alcanzar la atención plena genera respuestas positivas en los pacientes con este trastorno (22,108), destacando su impacto en mejorar la capacidad de experimentar eventos psíquicos y redirigir la necesidad de control hacia acciones guiadas por valores, con un énfasis especial en la consciencia (75). La revisión sistemática (22)

respalda sólidamente la relación entre Mindfulness y la reducción de la ansiedad, subrayando sus efectos beneficiosos tanto a nivel fisiológico como emocional. Esta conexión entre los enfoques terapéuticos y los resultados de estudios refuerza la importancia de considerar estas metodologías como herramientas fundamentales en el abordaje integral del TAG, proporcionando no solo una comprensión más profunda sino también estrategias efectivas para mejorar la calidad de vida de quienes padecen ansiedad generalizada.

En cuanto a la ACT, se observa que esta terapia muestra resultados positivos a largo plazo en la mejora del TAG (50). Casos clínicos respaldan la eficacia de la ACT, evidenciando mejoras en la gestión de síntomas de ansiedad, tristeza y desesperanza mediante técnicas como la psicoeducación y el mindfulness (67). La revisión sistemática (50) resalta la efectividad de las terapias basadas en la aceptación, como la ACT, en el tratamiento del TAG, aunque sugiere la necesidad de investigaciones adicionales para una comprensión más profunda de estos beneficios.

En otra perspectiva, se destaca la eficacia clínica de la Terapia de Entrenamiento de Atención Plena (MT) como terapia digital para personas con ansiedad (80). Este enfoque emergente destaca la relevancia de la atención plena como herramienta terapéutica, especialmente en entornos digitales.

Los hallazgos sugieren que Mindfulness, ACT y MT son enfoques terapéuticos prometedores para el tratamiento del TAG. La combinación de estos enfoques podría ofrecer un abordaje integral, atendiendo tanto a aspectos cognitivos como emocionales del trastorno.

La exploración de alternativas terapéuticas para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), en particular el potencial tratamiento con cannabis medicinal, y más específicamente el cannabidiol (CBD), se respalda en un corpus de estudios significativo. El CBD ha demostrado consistentemente su capacidad para reducir los niveles de ansiedad en individuos tanto sanos como aquejados por trastornos de ansiedad (13,46,73). Se destaca que este efecto parece depender de la dosis, siendo más efectivo a niveles bajos o moderados y presentando una disminución de su eficacia a dosis altas. Además, se observa que el CBD puede mitigar los efectos ansiogénicos del tetrahidrocannabinol (THC) cuando ambos compuestos se administran conjuntamente.

La investigación (13) sobre el CBD revela mecanismos biológicos que respaldan su potencial terapéutico en trastornos psiquiátricos, particularmente aquellos relacionados con la ansiedad. Su capacidad para modular procesos neuroendocrinos en la respuesta al estrés,

activando el receptor 5HT1A de serotonina y bloqueando la recaptación de anandamida, resalta sus propiedades ansiolíticas (13). Estos hallazgos sugieren un amplio espectro de aplicaciones terapéuticas, abarcando desde trastornos de ansiedad hasta esquizofrenia, adicciones y trastornos del sueño.

Adicionalmente, la evidencia clínica y preclínica refuerza la perspectiva del CBD como una vía de tratamiento alternativo para los trastornos de ansiedad (73). En el contexto específico del TAG, un estudio indica que el cannabis medicinal, incluido el CBD, puede asociarse con mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y la ansiedad. Aunque se observaron eventos adversos, en su mayoría de intensidad leve o moderada, se plantea la posibilidad de que el cannabis medicinal sea considerado como opción de tratamiento.

Es importante reconocer que, a pesar de los avances, la variabilidad en los efectos del cannabis medicinal, dependiendo de factores como la cepa, dosis y forma de administración, requiere una atención cuidadosa. Se destaca que, mientras el CBD ha mostrado propiedades ansiolíticas, ciertas cepas con altos niveles de THC pueden tener efectos adversos, aumentando la ansiedad en algunas personas, especialmente a dosis elevadas. En consecuencia, se enfatiza la importancia de la supervisión médica para determinar la dosis y la cepa adecuadas para cada individuo (95).

A pesar de sus prometedores resultados, es crucial abordar la necesidad de más investigaciones rigurosas y específicas para establecer el uso óptimo del cannabis medicinal en el tratamiento del TAG. La evidencia actual sobre su eficacia, seguridad y modo de administración aún muestra limitaciones y heterogeneidad. Se requieren estudios con diseños robustos, muestras representativas, dosis estandarizadas y controladas, así como seguimientos a largo plazo para abordar estas incertidumbres y proporcionar pautas más precisas.

La interacción dinámica entre la microbiota intestinal, conformada por diversos microorganismos en el tracto digestivo, y el sistema nervioso central humano ha despertado un creciente interés científico. Estos sistemas se comunican a través de señales químicas, inmunológicas y hormonales, ejerciendo influencia tanto en la salud física como mental. El estudio (79) arrojó luz sobre las diferencias microbianas entre participantes con ansiedad y depresión durante la detección endoscópica de cáncer gastrointestinal en China donde se revelaron similitudes generales en la composición bacteriana. Sin embargo, se destacó una clasificación diferencial de géneros microbianos en el grupo afectado. De manera específica,

Prevotella emergió como el género dominante en este contexto, mientras que Gemmiger, Ruminococcus y Veillonella mostraron una menor presencia. Estos hallazgos sugieren una intrigante conexión potencial entre la composición de la microbiota y la manifestación de síntomas mentales. Este hallazgo apunta a la modulación de la microbiota como una estrategia terapéutica potencial, respaldando la consideración de enfoques como probióticos, prebióticos, una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable para influir de manera positiva en la salud mental, a través de la relación eje intestino-cerebro.

Por otro lado, el estudio (100) examina la eficacia del tratamiento terapéutico MET-2, compuesto por 40 cepas de bacterias liofilizadas, en individuos con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Los resultados indican que el tratamiento es seguro y tolerable, con respuestas positivas en la reducción significativa de síntomas de depresión y ansiedad. Este enfoque destaca la relevancia de la modulación del microbioma intestinal como una estrategia terapéutica potencial para trastornos mentales.

Adicionalmente el análisis (113) destaca que el tratamiento con probióticos y simbióticos presentando beneficios modestos en la reducción de síntomas depresivos y ansiosos. Esta revisión sistemática, examinó 24 estudios observacionales y 19 ensayos de intervención, revelando notables diferencias en el microbioma de individuos afectados por estas afecciones en comparación con aquellos sin la condición. Entre las intervenciones estudiadas, las combinaciones de Lactobacillus y Bifidobacterium como probióticos, junto con el prebiótico Inulina en una dosis diaria de 10 g, demostraron significativos beneficios estadísticos en la reducción de los síntomas, según mediciones objetivas como la Escala de Depresión de Beck y la Escala de Depresión del Hospital de Ansiedad y Depresión. Estos resultados subrayan la relevancia de considerar enfoques específicos de probióticos y simbióticos en el tratamiento de la ansiedad y depresión, abriendo nuevas perspectivas terapéuticas.

En sintonía, (114) enfoca la investigación en los probióticos como mitigadores potenciales de los síntomas de ansiedad, subrayando la compleja interacción entre el microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro. La revisión sugiere que los probióticos, especialmente aquellos presentes en alimentos fermentados y las bacterias Lactobacillus y Bifidobacterium, pueden tener efectos ansiolíticos beneficiosos.

Con igual correlación a las alternativas abordadas, el estudio (124) exploró los impactos positivos de pre, pro y simbióticos en diversas condiciones mentales, centrándose en la

influencia del eje intestino-cerebro y su potencial implicación en trastornos como depresión, ansiedad, autismo, esquizofrenia y Alzheimer. En la investigación se destacó la compleja interacción entre el intestino, la microbiota y el cerebro, revelando recientes descubrimientos sobre el papel de estos compuestos en la salud mental. De igual forma se destacó la comunicación del eje intestino-cerebro el cual involucra señales neurales, hormonales e inmunológicas bidireccionales entre el sistema nervioso entérico y central a través del nervio vago, junto con moléculas como serotonina y dopamina. El análisis se fundamentó en estudios clínicos y revisiones sistemáticas, subrayando la complejidad de esta interacción. De igual forma el estudio se enfatizó la necesidad de investigaciones adicionales para comprender a fondo los mecanismos subyacentes y establecer dosis y cepas óptimas.

Por otra vertiente, en el estudio (120), se evaluó la eficacia del uso simultáneo de probióticos con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) en trastornos psiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados indicaron que la combinación de probióticos con ISRS fue más efectiva que el tratamiento exclusivo con ISRS, especialmente en la reducción de niveles de ansiedad en casos de TAG. Para ello se administraron diferentes dosis de probióticos, como 2 cápsulas diarias de *Lactobacillus Plantarum* 299v (10^9 UFC) durante 8 semanas o 1 sachet diario con al menos 10^9 UFC de *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* en el mismo período. La evaluación incluyó el uso de escalas estandarizadas, como la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS), para medir los efectos de los probióticos en los síntomas de ansiedad y psicosis. Los hallazgos concluyeron que la combinación de probióticos con ISRS demostró mayor eficacia. Además, la investigación sugiere que los probióticos podrían influir en el microbioma intestinal, potencialmente modulando el eje intestino-cerebro a través de la producción de neurotransmisores y la regulación del sistema inmunológico. A pesar de estos resultados alentadores, se destaca la necesidad de más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes y establecer pautas óptimas.

Por su parte la revisión sistemática (125) ilustra de manera destacada el potencial benéfico de la intervención con probióticos y complejos de vitamina B para mitigar los síntomas de ansiedad y depresión. La indagación se centra en enfoques específicos, tales como el empleo de alimentos fermentados y cepas bacterianas particulares, como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium bifidum*, combinados con inulina. Ya que estos elementos demuestran efectos beneficiosos al influir significativamente en la composición

de la microbiota intestinal y estimular la síntesis de neurotransmisores clave como el GABA y la serotonina. Asimismo, se examina el papel esencial de las vitaminas B, especialmente la B6 y B12, cruciales en la síntesis de neurotransmisores, así como la vitamina D, reconocida por sus propiedades neuro protectoras y antiinflamatorias, y la melatonina, central en la regulación de los ritmos circadianos. También se evalúan combinaciones específicas, como L-lisina y L-arginina. Sin embargo, a pesar de los alentadores resultados observados, se subraya con firmeza la imperante necesidad de investigaciones adicionales que permitan una comprensión exhaustiva de la eficacia de estas intervenciones y la determinación precisa de dosificaciones óptimas (125).

Estos estudios resaltan la intrincada red de conexiones que existe entre la microbiota intestinal y la salud mental, proporcionando no solo un fascinante campo de investigación, sino también perspectivas terapéuticas prometedoras. La complejidad inherente a esta relación subraya la necesidad imperante de una continua indagación científica para obtener una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes.

La importancia de la investigación constante va más allá de la mera elucidación de los procesos a nivel molecular y celular; se extiende a la necesidad de trascender la variabilidad individual en las respuestas microbiómicas a las intervenciones terapéuticas. Este enfoque integral es esencial para abordar la diversidad en las respuestas de la microbiota entre individuos, un fenómeno que, hasta ahora, ha sido un desafío significativo en la optimización de estrategias terapéuticas personalizadas.

En este contexto, la comprensión más profunda de la interacción entre la microbiota intestinal y la salud mental no solo arroja luz sobre posibles enfoques terapéuticos, sino que también subraya la necesidad de adaptar dichas intervenciones de manera individualizada. La investigación continua se convierte así en una herramienta clave para desarrollar estrategias más eficaces y precisas, permitiendo abordar la complejidad única de cada perfil microbiómico y su impacto en la salud mental.

Diversos enfoques terapéuticos han sido explorados para abordar los síntomas asociados al trastorno de ansiedad generalizada (TAG), incluyendo intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Entre estas últimas, la suplementación con vitaminas ha emergido como una posible estrategia coadyuvante para mejorar la sintomatología ansiosa. En particular, se ha prestado atención a las vitaminas B y D debido a su implicación potencial en los mecanismos neuroquímicos asociados a la ansiedad.

En el marco de los estudios que exploran esta línea de investigación, destaca el estudio (35), centrado en la evaluación de los efectos de la suplementación con vitamina D sobre la gravedad del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y los biomarcadores neuroquímicos, entre los cuales se incluyen la serotonina, la neopterina y la quinurenina. Es crucial reconocer que la serotonina desempeña un papel crucial como molécula neurotransmisora, fundamental en la regulación del estado de ánimo. Contrariamente, la neopterina se presenta como un biomarcador vinculado a la activación del sistema inmunológico, mientras que la quinurenina está asociada al metabolismo del triptófano.

El ensayo involucró a treinta pacientes diagnosticados con TAG y deficiencia de vitamina D, divididos en dos grupos. Uno recibió atención estándar (SOC) combinada con la administración semanal de 50,000 UI de vitamina D durante un periodo de tres meses, mientras que el otro solo recibió SOC. Al concluir el estudio, se evidenció una mejora significativa en las puntuaciones de la Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7) en el grupo que recibió suplementación de vitamina D, en comparación con el grupo sin intervención (35).

Los resultados revelaron que la suplementación con vitamina D no solo impactó positivamente la gravedad de los síntomas del TAG, sino que también ejerció efectos significativos en los niveles séricos de serotonina, neopterina y quinurenina. En el grupo tratado, se registró un aumento significativo en los niveles de serotonina y una disminución en los niveles de neopterina. No obstante, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de quinurenina. Estos hallazgos sugieren que la vitamina D podría desempeñar un papel en la regulación de neurotransmisores como la serotonina, así como en procesos inflamatorios asociados, como lo indican las variaciones en los niveles de neopterina. Es plausible considerar que la alteración en los niveles de estos biomarcadores podría estar implicada en los mecanismos fisiopatológicos del TAG, y la intervención con vitamina D parece modular estos procesos de manera significativa (35).

Otro caso es la revisión sistemática (119) el cual abordó la eficacia de la terapia con vitaminas B y vitamina D en el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad. Los hallazgos revelaron que la suplementación con ácido fólico o L-metilfolato, B1, B12 o metilcobalamina, y vitamina D, en diversas dosis y periodos de tiempo, conllevó a una significativa reducción en las puntuaciones de depresión. Este efecto positivo se observó tanto al potenciar la respuesta al tratamiento farmacológico estándar como al actuar como monoterapia, incluso logrando remisiones parciales o completas en algunos casos. Aunque

la evidencia para los síntomas de ansiedad fue limitada, se centró principalmente en la terapia adyuvante con vitamina D.

En términos de tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), los resultados de este estudio indican que la suplementación con las mencionadas vitaminas desempeña un papel crucial. Específicamente, la terapia adyuvante con vitamina D mostró mejoras notables en los síntomas de TAG. Estos resultados sugieren un potencial significativo para la inclusión de la vitamina D en estrategias terapéuticas integrales para el TAG, ofreciendo una alternativa efectiva y bien tolerada.

Es así como la administración de vitaminas B y vitamina D emerge como un método complementario efectivo y bien tolerado para mejorar los síntomas de depresión y ansiedad. Es imperativo considerar la individualización de las dosis y la duración del tratamiento, adaptándose a los indicadores nutricionales y a la condición clínica del paciente. Estos hallazgos respaldan la perspectiva de integrar la terapia con vitaminas en enfoques terapéuticos multidisciplinarios para la gestión de la depresión y los trastornos de ansiedad (119).

Los estudios analizados respaldan la viabilidad de la suplementación con vitaminas B y D como una estrategia coadyuvante efectiva para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), así como para la depresión y los trastornos de ansiedad en general. El estudio focalizado en la vitamina D muestra mejoras notables en la gravedad de los síntomas del TAG, acompañadas de cambios significativos en biomarcadores neuroquímicos, destacando la regulación positiva de la serotonina. La revisión sistemática respalda estos hallazgos al señalar reducciones significativas en las puntuaciones de depresión con la suplementación de ácido fólico, B1, B12 y vitamina D. La individualización de las dosis y la consideración de indicadores nutricionales emergen como factores cruciales en la implementación exitosa de esta terapia complementaria. En conjunto, estos resultados sugieren que la administración de vitaminas B y D podría integrarse de manera efectiva en enfoques terapéuticos multidisciplinarios para abordar la complejidad de la depresión y los trastornos de ansiedad.

En el contexto contemporáneo de la salud mental, la evolución hacia enfoques terapéuticos más integradores y menos invasivos ha suscitado un interés creciente en la terapia herbal y homeopática como estrategias potencialmente eficaces para abordar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). La aceptación en aumento de prácticas médicas y

terapéuticas alternativas a instigado investigaciones científicas exhaustivas destinadas a explorar de manera sistemática el potencial terapéutico de estas modalidades no convencionales en el manejo de la ansiedad, en particular, aquellas relacionadas con la fitoterapia y la homeopatía.

Considerando este escenario, el estudio (92) realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de red para evaluar y comparar la eficacia y aceptabilidad de hierbas medicinales en el tratamiento de la ansiedad. Se destacó que el extracto de aceite de lavanda, denominado Silexan, mostró eficacia al modular los receptores de GABA en el cerebro, reduciendo así la excitabilidad neuronal y promoviendo la relajación. Hierbas como el Kava, Ginkgo biloba, Withania somnifera (ashwagandha), Galphimia glauca y Manasamitravn Vataka exhibieron efectos ansiolíticos significativos, mientras que otras como Valeriana y Manzanilla no demostraron impacto relevante en la ansiedad. No obstante, se señaló la necesidad de investigaciones adicionales debido a tamaños de muestra pequeños y posibles efectos placebo. Asimismo, (23) enfatizó que hierbas como el cohosh negro, la manzanilla, el sauzgatillo, la lavanda, la pasiflora y el azafrán muestran utilidad para mitigar ansiedad y depresión, especialmente en pacientes con cáncer. Estos hallazgos sugieren un perfil de riesgo-beneficio favorable en comparación con tratamientos estándar, lo que podría disminuir la carga de medicación y sus efectos secundarios en estos pacientes.

En el ámbito de la investigación sobre Passiflora incarnata, el estudio (117) resalta de manera notable el potencial de esta planta como tratamiento complementario para la disminución progresiva de benzodiacepinas en pacientes que enfrentan trastornos de depresión y ansiedad. La observación de una reducción sustancial en la dosis de benzodiacepinas en el grupo que recibió el tratamiento refuerza la perspectiva de que Passiflora incarnata puede ser efectiva en la gestión de estos trastornos. Este efecto beneficioso podría estar vinculado a su capacidad para modular el sistema GABA, un neurotransmisor clave asociado con la regulación de la ansiedad. La evidencia de que Passiflora incarnata actúa como agonista del receptor GABA A postsináptico y como antagonista del receptor GABA B presináptico proporciona una base biológica plausible para sus efectos terapéuticos. Estos resultados sugieren que la planta podría influir en la liberación y acción del GABA en la neurona postsináptica, de manera similar a las benzodiacepinas, lo que respalda su consideración como una alternativa potencial a estos medicamentos. La investigación (42) enfocada en la manzanilla indicó que esta hierba puede ser efectiva y segura para mejorar la calidad del sueño y el TAG. Los resultados señalaron mejoras significativas en la ansiedad y la calidad

del sueño, destacando la relativa seguridad de la manzanilla. No obstante, se enfatizó la necesidad de estudios adicionales para confirmar su eficacia.

En el marco de la medicina tradicional china, el estudio (84) presenta de manera destacada el polvo Danzhi Xiaoyao (DZXYS), resaltando su potencial para mejorar el comportamiento ansioso en ratas. Investigando su impacto a nivel molecular en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se encontró que el TAG está asociado con la actividad anormal en la vía de señalización Notch, crucial en la regulación celular y funciones neuronales. El DZXYS contrarresta esta actividad anormal, promoviendo la regeneración neuronal en el hipocampo y reduciendo los síntomas de ansiedad. Experimentos en ratas indican que el DZXYS revierte el comportamiento ansioso, mejora la morfología neuronal en el hipocampo y aumenta el apetito y peso. Estos resultados sugieren que el DZXYS podría ser una terapia efectiva para el TAG al intervenir en la vía Notch y favorecer la regeneración neuronal. (84)

Por su parte el artículo (63) se centró en evaluar la eficacia y seguridad de la fórmula Shu-gan-qing-re (SGQR), un medicamento chino patentado, en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Mediante un ensayo clínico se comparó SGQR con buspirona en 200 participantes utilizando escalas y pruebas específicas, en busca de proporcionar evidencia científica sobre la viabilidad de SGQR como un enfoque alternativo en el manejo del TAG. Aunque los resultados aún están pendientes, cabe destacar que SGQR ha sido bien recibido por los pacientes con TAG en la práctica clínica china a lo largo de los años, lo que sugiere un interés previo en su eficacia. Estos hallazgos potencialmente contribuyen a la diversificación de opciones terapéuticas para el TAG, considerando la comparación directa con buspirona en el estudio clínico. (63)

Desde una óptica diferente y desde un enfoque de red molecular, el estudio (91) exploró las acciones farmacológicas y los mecanismos moleculares de la fórmula Jiu Wei Zhen Xin (JWZXF), otra fórmula china. Mediante la aplicación de la farmacología de red, el análisis desveló que JWZXF dirige sus efectos principalmente hacia la vía de señalización del ácido gamma-aminobutírico (GABA), esencial para regular las respuestas de ansiedad. Además, se identificaron otras vías clave, como la transmisión sináptica química y la señalización de la dopamina. El estudio destaca ingredientes activos específicos y posibles objetivos de JWZXF, vinculados a la modulación de neurotransmisores y la inhibición de enzimas como MAOA y MAOB. Estos componentes, como 7-Methoxy-2-methylisoflavone y Stigmasterol, derivan de plantas como *Asparagus racemosus* y *Panax ginseng*. En síntesis, JWZXF se presenta como un candidato prometedor para el tratamiento del TAG al influir en estas vías

y objetivos a través de sus componentes activos derivados de diversas plantas como las mencionadas. (91)

En este contexto y mediante otro enfoque el artículo (68) introduce el protocolo de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del "Antianxiety Granule", un compuesto de medicina tradicional china, en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Este granulado incorpora ingredientes como *Cyperi rhizoma*, *Amomum aurantiacum*, *Cinnamomi corteza*, *Curcumae radix*, *Radix salviae*, *Gardeniae fructus*, regaliz, *Polygala tenuifolia*, *Albizia bark*, *Polygoni multiflori caulis* y daylily. Investigaciones previas de este compuesto han resaltado su capacidad para mejorar eficazmente los síntomas de ansiedad e insomnio en pacientes con TAG. El desarrollo de este ensayo clínico ofrece una valiosa oportunidad para contribuir con evidencia clínica significativa en el ámbito del tratamiento del TAG mediante la medicina tradicional china. Se espera que los resultados, aún pendientes debido a la fase actual del estudio, proporcionen una base sólida para la consideración de este compuesto en el manejo clínico del TAG. (68)

Otro estudio de relevancia fue el (87) el cual se enfocó en la investigación del impacto de la Decocción Ningxin Anshen, una fórmula herbal autodiseñada, sobre la conectividad funcional de la red en estado de reposo en pacientes con trastornos de ansiedad generalizada de leve a moderada, así como su influencia en la conectividad cerebral. El estudio destaca cambios significativos en dos redes cerebrales clave: la Red de Modo Predeterminado (DMN), que experimentó un aumento en la conectividad en áreas como la corteza prefrontal medial y el giro parahipocampal, y la Red de Saliencia (SN), que evidenció una mayor conectividad en regiones como la corteza insular anterior y el giro temporal superior cuando se empleó esa fórmula herbal. Estas redes están intrínsecamente relacionadas con la autorreferencia, la respuesta a estímulos relevantes y la regulación emocional. Los resultados revelaron un incremento significativo en la conectividad funcional en las regiones de ambas redes después del tratamiento con la decocción, respaldando la posibilidad de que este enfoque pueda modular la actividad cerebral asociada con la ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. (87).

Desde una perspectiva homeopática, el estudio (83) se sumergió en la evaluación de la efectividad de medicamentos homeopáticos mediante un ensayo piloto doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para abordar el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). En el transcurso de la investigación, se exploró la utilidad de estos medicamentos

personalizados junto con asesoramiento psicológico. Aunque no se observaron diferencias significativas en el cuestionario principal (GAD-7) a los 3 meses, se destacó una mejora positiva en la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) a favor de la medicina homeopática. Sin embargo, es importante mencionar que Calcarea carbonica fue el medicamento más recetado, y no se informaron efectos adversos graves. A pesar de la sutil mejora ansiolítica en comparación con el placebo, estos resultados respaldan la perspectiva de beneficio y resaltan la factibilidad de futuras investigaciones para comprender más completamente el papel de los medicamentos homeopáticos en el tratamiento del TAG. (83)

En relación con la terapia floral de Bach, el estudio (25) aporta una perspectiva esclarecedora sobre su eficacia cuando se combina con el tratamiento farmacológico, especialmente en pacientes diagnosticados con trastorno de ansiedad generalizada. La investigación se propuso evaluar la efectividad de la terapia floral de Bach en conjunto con el tratamiento farmacológico, en comparación con aquellos que solo reciben tratamiento farmacológico, ofreciendo un análisis detallado de su impacto en esta población específica. Los resultados obtenidos revelaron de manera concluyente que la combinación de la terapia floral de Bach con el tratamiento farmacológico supera en eficacia al tratamiento farmacológico solitario, resaltando así su potencial como un enfoque terapéutico más efectivo en el manejo del trastorno de ansiedad generalizada y brindando una opción complementaria para considerar. (25)

En el ámbito de la farmacognosia, se exploró el extracto hidroalcohólico de las hojas de Piper cernuum, como detalla el estudio (126). La elección de la extracción hidroalcohólica, dirigida a potenciar los compuestos bioactivos, proporcionó un extracto enriquecido para la evaluación farmacológica. La investigación, llevada a cabo en ratones hembra, considerando la prevalencia de depresión en mujeres, abordó pruebas conductuales y análisis bioquímicos. Los resultados evidenciaron efectos ansiolíticos, hipnóticos y análogos a antidepresivos del extracto, comparables con fármacos de referencia como diazepam e imipramina. Este enfoque farmacognóstico resalta el potencial del extracto de Piper cernuum en la modulación del sistema GABAérgico y la actividad de la enzima MAO-A, indicando sus prometedoras aplicaciones terapéuticas en trastornos de sueño, ansiedad y depresión. Es así como este análisis aporta valiosa información sobre la actividad farmacológica del extracto y sus posibles beneficios terapéuticos. (126).

La investigación revisada destaca la creciente importancia de considerar terapias herbales y homeopáticas como opciones prometedoras en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad

Generalizada (TAG). Aunque se necesitan más investigaciones para validar su eficacia, la convergencia de resultados alentadores apunta hacia un futuro donde estas terapias complementarias podrían desempeñar un papel significativo en el abordaje integral de la ansiedad, ofreciendo opciones menos invasivas para quienes padecen el TAG.

En búsqueda de enfoques terapéuticos complementarios menos invasivos para abordar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), nos hemos adentrado en la investigación de diversas terapias, una de ellas es la L-teanina. Este aminoácido, conocido por su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y modular la actividad de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la serotonina en el sistema nervioso central, se presenta como un candidato intrigante. La indagación en torno a la L-teanina como terapia complementaria para el TAG se fundamenta en su capacidad para inducir un estado de relajación sin inducir sedación. Se especula que este aminoácido puede contrarrestar los efectos del estrés mediante la promoción de la relajación y la reducción de la excitabilidad neuronal.

En este contexto, el estudio (40) examinó de cerca la eficacia de la L-teanina como modalidad terapéutica coadyuvante en el tratamiento del TAG en pacientes previamente no responsivos al tratamiento antidepresivo convencional. En el estudio cuarenta y seis participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir L-teanina o un placebo durante un periodo de 8 semanas, sometiéndose a evaluaciones sistemáticas para medir niveles de ansiedad, calidad del sueño y resultados cognitivos. Aunque la L-teanina no superó al placebo en la reducción de la ansiedad o la gravedad del insomnio, aquellos que recibieron L-teanina reportaron una mayor satisfacción con el sueño en comparación con los que recibieron el placebo, sin observarse efectos cognitivos significativos.

Este estudio sugiere que, a pesar de la falta de una eficacia clara en la reducción de la ansiedad y el insomnio, la L-teanina podría ofrecer una perspectiva prometedora en la mejora de la satisfacción con el sueño. La indicación de que los efectos de la L-teanina podrían estar vinculados a mejoras en la satisfacción con el sueño destaca la necesidad de investigaciones adicionales específicas sobre su impacto en los trastornos del sueño, aspecto crucial para aquellos afectados por el TAG.

En la búsqueda constante de estrategias terapéuticas innovadoras para abordar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), nos adentramos en un fascinante panorama de técnicas de estimulación cerebral las cuales han ganado relevancia en la investigación clínica. En este

contexto, destacan la Estimulación de Electroterapia Craneal y Alpha-Stim (CES), la Terapia de Fotobiomodulación Transcraneal (T-PBM) con luz del infrarrojo cercano (NIR), la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (tDCS) y la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (rTMS). Nuestro estudio se centró en la evaluación de estas modalidades como alternativas prometedoras para mitigar el TAG, ahondando en sus mecanismos de acción, la robustez de la evidencia científica que respalda su eficacia y las posibles repercusiones en la gestión clínica de este trastorno ansioso. Ya que estas técnicas emergentes no solo representan un terreno innovador, sino que también ofrecen perspectivas alentadoras para aquellos que buscan soluciones más allá de las convenciones terapéuticas tradicionales.

En el contexto de estrategias terapéuticas contemporáneas, la estimulación de electroterapia craneal y Alpha-Stim (CES) se presentan como una propuesta de especial interés en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), abordando específicamente a aquellos pacientes que no responden al tratamiento psicológico de baja intensidad. Es así como el estudio (39) validó esta propuesta ya que se propuso investigar la eficacia de la CES en este grupo de pacientes, y los resultados revelaron reducciones significativas en los síntomas del TAG, así como una disminución en la necesidad de terapia cognitivo-conductual individual (CBT). Los participantes, sometidos a 6-12 semanas de tratamiento diario con CES Alpha-Stim, mostraron no solo mejorías sino también tasas de remisión, destacando la promisoría efectividad de esta modalidad. La consideración de la CES Alpha-Stim como una alternativa beneficiosa para el TAG no solo se basa en la mejora de los síntomas, sino también en su potencial para reducir costos sanitarios, consolidándose, así como una propuesta innovadora en la gestión integral de este trastorno ansioso (39).

La terapia de fotobiomodulación transcraneal (t-PBM) con luz del infrarrojo cercano (NIR) también emerge como un enfoque prometedor en la investigación del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), con la perspectiva teórica de penetrar la corteza cerebral y estimular la cadena respiratoria mitocondrial, además de aumentar significativamente el flujo sanguíneo cerebral. Es así como el estudio piloto (44) se propuso explorar los efectos ansiolíticos específicos de la t-PBM con luz infrarroja cercana en pacientes con TAG. La intervención, consistente en sesiones autoadministradas de t-PBM diarias durante 20 minutos a lo largo de 8 semanas, reveló resultados alentadores con una disminución significativa en las puntuaciones totales de la Escala de Ansiedad de Hamilton (SIGH-A) y la Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI-S) desde el inicio hasta la conclusión del estudio. Estos

resultados sugieren que la t-PBM con NIR también podría presentar un tratamiento alternativo prometedor para el TAG. (44)

En la búsqueda de estrategias innovadoras para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (tDCS) emerge como una opción relevante y prometedora en el panorama terapéutico. Este enfoque permite la modulación precisa de áreas cerebrales mediante los polos anódicos y catódicos, ofreciendo la posibilidad de aumentar o disminuir la actividad neuronal según el tipo de estimulación aplicada. En el estudio (61), centrado en la aplicación anódica de tDCS sobre las cortezas prefrontales dorsolaterales (DLPFC), no se evidenciaron mejoras significativas en los síntomas principales de ansiedad, según la Escala de Ansiedad de Hamilton y el Inventario de Ansiedad de Beck. No obstante, se destacó al observar una significativa mejoría en los síntomas físicos del estrés, especialmente en individuos con deterioro cognitivo leve. En contraste, los resultados del estudio (62) sugieren que la tDCS podría manifestar su eficacia de manera más contundente al combinarse con medicamentos y terapias cognitivas conductuales, según una revisión de 11 estudios que exploran su utilidad en trastornos de ansiedad. Aunque los resultados son mixtos y dependen de factores como la ubicación de la estimulación y la duración del tratamiento, estudios prometedores señalan el potencial de la tDCS en el tratamiento de la ansiedad, subrayando la necesidad imperante de investigaciones más sólidas que aborden la seguridad y el desarrollo de dispositivos de tDCS.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) emerge como otra alternativa terapéutica innovadora, representando una opción no invasiva y bien tolerada para el tratamiento de diversos trastornos neuropsiquiátricos. El estudio (65) exploró esta alternativa, centrándose en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD) y trastorno de ansiedad generalizada. En este contexto, se evaluaron los efectos de la rTMS aplicada en el córtex prefrontal dorsolateral derecho antes del inicio de la terapia para la depresión. Los resultados destacan el potencial beneficio de la rTMS en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con TRD, utilizando escalas como la Generalized Anxiety Disorder scale-7 (GAD-7) y la Hamilton Depression Rating scale (HAM-D) para la evaluación. En paralelo, el metaanálisis (96) abordó el uso de rTMS en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), revelando un efecto sólido en la reducción de los niveles de ansiedad en pacientes con TAG. Aunque se enfatiza la necesidad de ensayos controlados aleatorios

más rigurosos para una exploración más profunda de la rTMS como tratamiento para el TAG, los resultados sugieren que podría ser una opción terapéutica prometedora.

Estas técnicas emergentes no solo representan un terreno innovador, sino que también ofrecen perspectivas alentadoras para aquellos que buscan soluciones más allá de las convenciones terapéuticas tradicionales. A pesar de las distintas respuestas observadas en cada modalidad, la evidencia sugiere que estas terapias pueden ser opciones valiosas y complementarias en el abordaje integral del TAG.

El Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) representa una técnica psicológica destinada a tratar trastornos relacionados con experiencias traumáticas como lo es el TAG. Su enfoque central radica en la desensibilización y el reprocesamiento de recuerdos traumáticos para facilitar la adaptación cognitiva y emocional. Utilizando estimulación bilateral, ya sea a través de movimientos oculares laterales, sonidos alternativos o toques táctiles, la EMDR sigue un proceso estructurado en ocho fases. Uno de los principales procesos es la desensibilización, durante este proceso el paciente revive el recuerdo traumático, permitiendo el desbloqueo y reprocesamiento de la información almacenada de manera disfuncional. En el contexto del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), algunos terapeutas emplean la EMDR para abordar experiencias traumáticas subyacentes que contribuyen al desarrollo de la ansiedad. Aunque tradicionalmente vinculada a trastornos de estrés postraumático, su aplicación en el TAG se fundamenta en la comprensión de que eventos traumáticos pueden impactar significativamente en la ansiedad generalizada. Al facilitar la adaptación a estos eventos, la EMDR emerge como una herramienta que puede contribuir a la reducción de la ansiedad y fomentar una mayor funcionalidad emocional.

Al respecto, el estudio (78) contribuye significativamente a la comprensión de la utilidad de la terapia Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) en el tratamiento de síntomas cognitivos asociados al Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). A diferencia de la aplicación convencional de movimientos oculares, el estudio empleó estimulación táctil bilateral alterna. Los resultados revelaron reducciones notables en síntomas como ansiedad excesiva, evitación cognitiva y orientación negativa hacia los problemas en participantes diagnosticados con TAG. El análisis longitudinal de los datos antes, durante y después del tratamiento evidenció un cambio consistente y significativo en los síntomas del TAG, respaldando la eficacia de la terapia EMDR en esta población. Estos hallazgos resaltan la

prometedora perspectiva de la EMDR como una opción terapéutica beneficiosa para abordar los aspectos cognitivos del TAG. (78)

El auge de las terapias alternativas en el ámbito de la salud mental ha marcado una transformación significativa en la forma en que abordamos los trastornos psicológicos, destacando entre ellos el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Dentro de este panorama, la acupuntura, el yoga, el tai chi y otras prácticas terapéuticas no convencionales han emergido como enfoques complementarios que capturan la atención tanto de profesionales de la salud como de pacientes en busca de opciones holísticas y menos invasivas. Este cambio hacia terapias alternativas refleja una creciente conciencia sobre la conexión intrínseca entre la mente y el cuerpo, reconociendo que las manifestaciones físicas y emocionales de la ansiedad pueden abordarse de manera integral. El crecimiento de la investigación científica en torno a estas prácticas ha generado un interés creciente, ya que estudios preliminares han sugerido beneficios significativos en la reducción de síntomas ansiosos.

Dentro del marco de las terapias alternativas, el protocolo de estudio (98) proporciona una contribución valiosa al evaluar la eficacia y aceptabilidad de diversas terapias de medicina complementaria y alternativa (CAM) en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). La realización de la revisión sistemática y metaanálisis de red, basados en datos de ensayos controlados aleatorios (ECA), ha permitido una evaluación rigurosa de los cambios en las puntuaciones de ansiedad y otros resultados clave. Destacando entre las terapias evaluadas, la acupuntura la cual ha demostrado beneficios significativos en la reducción de la ansiedad en individuos diagnosticados con TAG, consolidando su papel como una opción terapéutica prometedora. Asimismo, el análisis de terapias como el yoga y el Tai Chi revela su eficacia en la gestión del TAG, incorporando enfoques holísticos que abarcan desde posturas corporales y ejercicios de respiración hasta técnicas de relajación y meditación. Estas terapias, consideradas opciones complementarias y alternativas, ofrecen un panorama promisorio al sugerir beneficios adicionales que pueden coexistir de manera sinérgica con enfoques convencionales, promoviendo así un abordaje integral y personalizado en el tratamiento del TAG. (98)

Continuando con las terapias alternativas, destaca la acupuntura como un enfoque significativo en la búsqueda de alternativas terapéuticas para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). La acupuntura, una práctica derivada de la medicina tradicional china, implica la inserción de agujas delgadas en puntos específicos del cuerpo para estimular

canales de energía vital. Investigaciones, como la realizada por (90), han evaluado su influencia en el TAG, cuyos hallazgos indican la efectividad de la terapia de acupuntura en la reducción de la ansiedad en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Este metaanálisis y revisión sistemática evaluaron la eficacia de la acupuntura en tratar trastornos de ansiedad, concluyendo que la acupuntura puede disminuir significativamente los síntomas de ansiedad en individuos con TAG en comparación con los grupos de control. A través del análisis de veinte ensayos clínicos, se observó que la acupuntura, utilizando diversas escalas de evaluación, superó en eficacia a las condiciones de control en la reducción de los síntomas ansiosos (90). Un informe de caso adicional, proveniente de la investigación (45), explora el uso de la acupuntura como tratamiento para el TAG. En este caso, una paciente de mediana edad buscó tratamiento de acupuntura con la intención de discontinuar su medicación para la ansiedad. Iniciando los tratamientos en septiembre de 2018, la paciente fue tratada de manera consistente según sus factores constitucionales (FC), experimentando una disminución progresiva en su nivel de ansiedad. La paciente, con la aprobación de su proveedor de atención primaria (PCP), logró suspender la medicación para la ansiedad. Este informe de caso sugiere que la acupuntura puede ser un enfoque integrador efectivo para el tratamiento del TAG. (45)

Dentro del espectro de terapias alternativas, el yoga ha emergido como una opción destacada en el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). El yoga, una práctica ancestral que combina posturas físicas, técnicas de respiración, meditación y relajación, se presenta como una modalidad terapéutica holística. En el estudio de (70), se exploró la eficacia del Kundalini yoga en comparación con la terapia cognitivo-conductual (TCC) en el tratamiento del TAG. Aunque ambos enfoques demostraron ser más beneficiosos que la simple provisión de información sobre el estrés, el Kundalini yoga no resultó menos efectivo que la TCC, sugiriendo que podría ofrecer un papel valioso en la gestión del TAG.

Por otro lado, el ensayo clínico controlado de (115) se enfocó en las preferencias de tratamiento de los pacientes con TAG, comparando la TCC, yoga, terapia de exposición o ninguna preferencia. Los resultados revelaron que las preferencias individuales influían en los resultados y la participación, con aquellos asignados a su preferencia mostrando mejores resultados con TCC que con yoga. El estudio (115) destaca la diversidad de preferencias, observando que las mujeres tienden a favorecer el yoga. Además, los estudios (119) y (125) informaron preferencias de intervención entre yoga y TCC, destacando que la combinación con la intervención preferida mejora los resultados del tratamiento primario. Estos hallazgos

subrayan la importancia de considerar las preferencias individuales en la elección terapéutica para el TAG, proporcionando una base sólida para la personalización de enfoques terapéuticos y la mejora de la adherencia al tratamiento.

La Terapia Manipulativa Osteopática (OMTh) es una modalidad de tratamiento que forma parte de la osteopatía, una práctica de medicina alternativa. Esta terapia se centra en la manipulación física de los tejidos musculares y esqueléticos para mejorar la función y promover la salud general. En el contexto del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se ha observado que la OMTh puede ofrecer un complemento valioso a las terapias convencionales. La osteopatía busca restaurar el equilibrio y la movilidad en el cuerpo, y la OMTh específicamente se dirige a la manipulación de estructuras musculares y articulares. Esta intervención puede tener efectos beneficiosos en los pacientes con TAG al abordar posibles tensiones musculares, mejorar la circulación y contribuir a la gestión general del estrés.

El papel de la Terapia Manipulativa Osteopática (OMTh) como complemento terapéutico en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) fue explorado en el estudio (64). Esta investigación se centró en individuos que no habían alcanzado remisión con el tratamiento estándar y recibieron 5 sesiones personalizadas de OMTh a lo largo de 8 a 9 semanas. La evaluación de los resultados se realizó mediante diversas escalas, como la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) y la Escala de Intolerancia a la Incertidumbre (IUS). Se observó una disminución significativa en los síntomas de ansiedad según las escalas HAM-A e IUS, aunque el BAI no mostró reducciones equivalentes. A pesar de limitaciones, como la falta de un grupo de control y el diseño abierto, los resultados sugieren que la OMTh podría tener un impacto positivo en el sistema nervioso autónomo, sirviendo como un complemento valioso en la terapia convencional para el TAG.

La terapia de colorear también se ha destacado como un complemento interesante a las terapias convencionales en el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Esta práctica, que implica el acto de colorear mandalas u otras imágenes, ha ganado popularidad como una forma de expresión artística terapéutica. La asociación de la terapia de colorear con la terapia convencional en el estudio evaluativo (94) buscó entender su eficacia en la mejora de la ansiedad, la depresión y las emociones en pacientes con TAG. Dividiendo a 88 pacientes en grupos de control (sometidos a terapia convencional) y experimental (terapia de colorear + terapia convencional), los resultados revelaron mejoras significativas en

ansiedad, depresión y emociones positivas en el grupo experimental en comparación con el grupo de control. Este hallazgo sugiere que la terapia de colorear puede ser una adición beneficiosa al tratamiento del TAG al reducir la ansiedad y mejorar las emociones positivas.

En el contexto de las terapias alternativas y su aplicación en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se evidencia un cambio significativo en la perspectiva de abordaje de los trastornos psicológicos. El crecimiento de la investigación científica en torno a prácticas como la acupuntura, el yoga, la terapia de colorear, y la Terapia Manipulativa Osteopática (OMTh) sugiere un interés creciente en enfoques más holísticos y menos invasivos. Los resultados obtenidos de diversos estudios, como los de (90), (70), (94) y (64), respaldan la efectividad de estas terapias como complementos valiosos a las intervenciones convencionales para el TAG. La acupuntura demuestra beneficios significativos en la reducción de la ansiedad, mientras que el yoga y la terapia de colorear emergen como opciones viables que mejoran los resultados emocionales y cognitivos. La OMTh, por su parte, presenta prometedores impactos en el sistema nervioso autónomo. Aunque se necesitan más investigaciones para comprender a fondo los mecanismos subyacentes y optimizar la personalización de tratamientos, estos hallazgos sugieren un futuro prometedor para la integración de terapias alternativas en la gestión global del TAG.

Dentro del panorama de las terapias alternativas, ha surgido un enfoque innovador y prometedor que se centra en la tecnología, aprovechando las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) y otras herramientas digitales para abordar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). La creciente integración de aplicaciones móviles (APPS), la terapia cognitivo-conductual basada en internet (ICBT) y la Realidad Virtual (RV) en la gestión de la ansiedad abre nuevas perspectivas en el campo de la salud mental. La ICBT, por ejemplo, se presenta como una modalidad terapéutica accesible, que utiliza recursos en línea para ofrecer intervenciones basadas en la evidencia para el TAG. Además, las aplicaciones móviles diseñadas específicamente para el manejo de la ansiedad brindan a los individuos herramientas prácticas y apoyo constante. La Realidad Virtual, por otro lado, ofrece la posibilidad de crear entornos inmersivos controlados que simulan situaciones desencadenantes de ansiedad, permitiendo una exposición gradual y segura. Este enfoque tecnológico representa una evolución en la manera en que concebimos y abordamos el TAG, proporcionando opciones terapéuticas más flexibles y adaptadas a las demandas de la vida moderna.

Los hallazgos de los estudios revisados (80,53,205-207) proporcionan evidencia sustancial de que las intervenciones basadas en Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) pueden ofrecer beneficios significativos en la reducción de los síntomas de ansiedad y la mejora del funcionamiento psicosocial en individuos con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Las aplicaciones móviles (APPs) se han destacado como herramientas prometedoras, ya que ofrecen información sobre el TAG, ejercicios prácticos, registros diarios, recordatorios y feedback. La incorporación de elementos lúdicos o gamificados en algunas APPs busca aumentar la motivación y la adherencia al tratamiento. Aunque se observa que los estudios revisados, en particular (53,205-207), han demostrado resultados positivos en la eficacia de las APPs para el TAG, es importante destacar que estos estudios son en su mayoría preliminares, con muestras pequeñas y carencia de grupo de control. En relación con las TIC, el estudio (80) evaluó la eficacia de un programa de entrenamiento en atención plena a través de una aplicación móvil en pacientes con TAG, mostrando una reducción significativa en la ansiedad, mediada por la disminución de la preocupación mediante el aumento de la atención plena. Estos resultados respaldan la utilidad clínica de la terapia de atención plena a través de aplicaciones móviles como un enfoque terapéutico efectivo para el TAG.

Estos descubrimientos enfatizan el potencial transformador de las tecnologías digitales en la gestión del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), ofreciendo perspectivas innovadoras y accesibles para la intervención terapéutica. La incorporación de Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) y aplicaciones móviles (APPs) no solo ha demostrado ser eficaz en la reducción de los síntomas ansiosos y la mejora del funcionamiento psicosocial, sino que también destaca la capacidad de estas herramientas para adaptarse a las demandas de la vida moderna. Al brindar opciones terapéuticas flexibles y fácilmente accesibles, estas tecnologías digitales no solo representan un avance significativo en el abordaje del TAG, sino que también ofrecen un enfoque más inclusivo y personalizado para mejorar el bienestar mental de los individuos afectados.

Por otro lado, se destaca la Terapia Cognitivo Conductual basada en Internet (ICBT) como un componente crucial en la intervención del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), adoptando un enfoque tecnológico centrado. La ICBT se presenta como una forma estructurada de terapia que se ofrece en línea, ya sea con la guía de profesionales de la salud o de manera no guiada. Estudios significativos, como el metaanálisis presentado en el artículo (69), han evaluado la efectividad de la ICBT en diversas manifestaciones de

trastornos de ansiedad, incluyendo el trastorno de ansiedad social (SAD), y han encontrado resultados positivos y significativos en la reducción de los síntomas ansiosos. La revisión sistemática y metaanálisis realizados en el artículo (107) compararon la eficacia de la TCC presencial con la ICBT en el tratamiento del TAG, y los resultados indicaron que ambas terapias redujeron de manera equiparable los síntomas de ansiedad. A pesar de que la TCC mostró una mejora ligeramente superior, la ICBT se destacó como una alternativa válida, especialmente en situaciones de distanciamiento social como la pandemia de COVID-19. Además, la ICBT guiada se reveló como una opción económicamente eficiente y clínicamente efectiva, sugiriendo su viabilidad como tratamiento inicial para adultos con depresión mayor o trastornos de ansiedad de leve a moderada intensidad (30). Estos resultados colectivos respaldan la posición de la ICBT como una herramienta valiosa y accesible en la gestión del TAG, ofreciendo una alternativa práctica y eficaz en diversos contextos terapéuticos.

Dentro de lo abordado la Realidad Virtual (RV) también ha emergido como una opción terapéutica innovadora, en su caso utilizando tecnología para crear entornos tridimensionales simulados que permiten a los usuarios interactuar a través de dispositivos especiales como cascos o gafas. En el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), la RV se utiliza estratégicamente para exponer a los pacientes a situaciones que generan ansiedad, como hablar en público, conducir, viajar en avión, fobias, entre otros. La exposición gradual a través de la RV brinda a los pacientes la oportunidad de enfrentarse a sus miedos en un entorno controlado, facilitando así el aprendizaje de estrategias para regular la ansiedad.

El estudio (21) destacó el efecto terapéutico de la intervención analítico-conductual con exposición a la RV en el tratamiento del trastorno de ansiedad social. Para ello se implementó un programa de intervención que incorporó la exposición a situaciones de RV diseñadas para simular interacciones sociales. Los resultados demostraron que la terapia de RV indujo ansiedad y una sensación de inmersión, llevando finalmente a una reducción significativa de la ansiedad al concluir el tratamiento. Comparada con la terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia de RV resultó ser más eficaz en la disminución del miedo a la evaluación negativa, el rendimiento verbal, la ansiedad general y la depresión. La evaluación se realizó con instrumentos como el Inventario de Sensación de Presencia y la Escala de Unidades Subjetivas de Angustia, además de registros de comportamiento. Además, se empleó biofeedback de respuesta de la piel galvánica para medir respuestas fisiológicas, proporcionando una comprensión más profunda de la dinámica de los síntomas de ansiedad

social y la sensación de presencia. Estos resultados resaltan el valioso potencial terapéutico de la RV en el tratamiento de la ansiedad social.

De igual forma el ensayo comparativo (60) , examinó el uso de la Realidad Virtual (RV) como método de relajación en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), revelando una disminución fisiológica de la ansiedad. Este resultado se alinea de manera consistente con el estudio (74), que se adentró en el impacto de la terapia de RV en el procesamiento cerebral de la información sobre uno mismo en individuos con ansiedad social. Tras la terapia de exposición en RV en este estudio específico, se evidenció una notable reducción de los síntomas de ansiedad, acompañada de una intensificación de la actividad cerebral en regiones vinculadas a la introspección y la memoria personal, tales como los lóbulos frontal, temporal y occipital. Este hilo conductor entre los estudios fortalece la idea de que la RV no solo puede abordar la ansiedad en diferentes contextos, sino que también influye positivamente en la actividad cerebral asociada con la regulación emocional y la percepción de uno mismo.

Asimismo, el estudio (104) subraya el potencial prometedor de las aplicaciones digitales, incluyendo las móviles y la RV, en el tratamiento de trastornos de ansiedad en adultos jóvenes. Destaca la dualidad de la RV, con dos modalidades identificadas: la inmersión total con dispositivos como cascos y gafas, y la proyección de entornos virtuales en pantallas. Este enfoque se conecta con los resultados de los otros estudios, que evidencian la eficacia de la RV en el tratamiento de fobias específicas, trastornos de pánico y ansiedad social. La consistencia en los hallazgos respalda la noción de que la RV, en diversas formas de implementación, puede ser una herramienta versátil y efectiva en la gestión de trastornos de ansiedad.

La amalgama de hallazgos derivados de los estudios revisados representa una manifestación evidente de la transformación paradigmática instaurada por las tecnologías digitales en la gestión del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). La flexibilidad intrínseca y la adaptación a las idiosincrasias contemporáneas, junto con las opciones terapéuticas innovadoras y accesibles, delinean una nueva era en la intervención del TAG. Estas herramientas digitales, al posicionarse como agentes de cambio fundamentales, emergen como pilares esenciales para la mejora del bienestar mental, trascendiendo las limitaciones tradicionales y configurando un panorama terapéutico más dinámico y eficaz.

Se puede observar según nuestra investigación que, en la actualidad, el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) se ha diversificado notablemente, y las investigaciones recientes han ampliado el horizonte terapéutico más allá de las tradicionales opciones farmacológicas y psicoterapéuticas. Las terapias farmacológicas, se han visto encabezadas por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), siendo las más fundamentales en el tratamiento, sin embargo, la exploración de agentes novedosos como la agomelatina, ketamina, psilocibina, cannabidiol, entre otros revelan un panorama en constante evolución que está teniendo las terapias farmacológicas. En el ámbito de la psicoterapia, la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) se mantiene como pilar esencial, pero la diversificación de enfoques, desde la terapia de aceptación y compromiso hasta la terapia basada en la atención plena, destaca la necesidad de adaptarse a las preferencias individuales de los pacientes. Las intervenciones online, basadas en dispositivos móviles y la realidad virtual (RV) emergen como alternativas viables, respaldadas por su eficacia comparable a la terapia presencial. Además, la integración de terapias complementarias, como el mindfulness, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), así como prácticas tales como el yoga y la acupuntura, junto con el abordaje del eje intestino-cerebro mediante probióticos y prebióticos, y la inclusión de vitaminas y aminoácidos no proteicos derivados de las hojas de té, enriquecen y profundizan el enfoque holístico en la gestión integral del TAG. Nuestra investigación resalta una transformación significativa en el enfoque actual del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), trascendiendo las meras terapias convencionales. Este cambio paradigmático se evidencia a través de la exploración y adopción de enfoques terapéuticos innovadores, indicando una receptividad hacia modalidades emergentes y personalizadas con el propósito de mejorar la eficacia y adaptabilidad de las intervenciones.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Las perspectivas futuras para el tratamiento del TAG apuntan a mejorar la eficacia y la tolerabilidad de las intervenciones disponibles, así como a desarrollar nuevas opciones terapéuticas basadas en los avances científicos. Algunas líneas de investigación se enfocan en el uso de terapias biológicas, como la estimulación magnética transcraneal o la estimulación vagal, que modulan la actividad cerebral mediante impulsos eléctricos o magnéticos. Asimismo, diversas líneas de investigación se dirigen hacia enfoques terapéuticos más holísticos para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada

(TAG). Estas investigaciones se centran en comprender y evaluar terapias que incluyen vitaminas, opciones herbales y homeopáticas, con el objetivo de abordar las dimensiones cognitivas y emocionales de manera integral. Además, se profundiza en el análisis del papel del microbioma mediante la exploración de intervenciones con probióticos y prebióticos. Otras líneas de investigación exploran el potencial de las terapias digitales, como las aplicaciones móviles o la realidad virtual, que ofrecen una mayor accesibilidad y personalización del tratamiento. Asimismo, se investigan los factores genéticos, ambientales y psicológicos que influyen en el origen y el curso del TAG, con el fin de diseñar intervenciones preventivas y adaptadas a cada perfil de paciente.

El futuro del tratamiento del TAG se orienta hacia el desarrollo de nuevas estrategias que puedan mejorar la eficacia y la accesibilidad de las terapias existentes, así como reducir los efectos secundarios y las recaídas. Algunas de estas estrategias son:

En relación con la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC), reconocida como una de las intervenciones más efectivas en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se identifica la necesidad de optimizar su efectividad, accesibilidad y prevenir recaídas en el proceso terapéutico. Considerando estas metas, se exploran perspectivas futuras que buscan potenciar aún más los beneficios de la TCC. Algunas de las perspectivas futuras de esta terapia las cuales son:

- Incorporar elementos de otras terapias, como la terapia de aceptación y compromiso, la terapia basada en la compasión o la terapia metacognitiva, que pueden ayudar a los pacientes a afrontar mejor sus pensamientos y emociones negativas.
- Utilizar las nuevas tecnologías, como las aplicaciones móviles, la realidad virtual o la inteligencia artificial, para facilitar el acceso, el seguimiento y el refuerzo de la TCC, así como para adaptarla a las necesidades y preferencias individuales de cada paciente.
- Investigar los factores que predicen la respuesta, la adherencia y el mantenimiento de la TCC, como las características personales, los procesos cognitivos o los mecanismos neurobiológicos, para optimizar el diseño y la implementación de la intervención.
- Desarrollar programas de prevención e intervención temprana basados en la TCC, dirigidos a poblaciones de riesgo o con síntomas subclínicos de TAG, para reducir la incidencia y la severidad del trastorno.

La psicoterapia desempeña un papel esencial en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), abordando las complejidades cognitivas y emocionales vinculadas a

este trastorno. Este enfoque terapéutico abarca diversas modalidades, desde la bien establecida Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) hasta enfoques más recientes como la terapia de aceptación y compromiso, la terapia basada en la compasión y la terapia metacognitiva. No obstante, se mantiene una constante búsqueda para mejorar la efectividad y accesibilidad de la psicoterapia, así como para prevenir recaídas. En este contexto, se exploran perspectivas futuras para enriquecer y perfeccionar aún más las intervenciones psicoterapéuticas destinadas al TAG.

En este sentido, las perspectivas futuras de la psicoterapia para el TAG son:

- Desarrollar y evaluar modelos integradores que combinen elementos de diferentes enfoques terapéuticos, como la terapia cognitivo-conductual, la terapia de aceptación y compromiso, la terapia centrada en la emoción o la terapia interpersonal.
- Adaptar y personalizar la psicoterapia a las necesidades y características de cada paciente, teniendo en cuenta factores como la gravedad de los síntomas, el nivel de funcionamiento, las comorbilidades, las preferencias, la cultura o el género.
- Incorporar el uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para facilitar el acceso, la continuidad y el seguimiento de la psicoterapia, así como para potenciar el aprendizaje y la práctica de las habilidades terapéuticas fuera de las sesiones.
- Investigar los mecanismos de cambio y los factores predictores y moderadores de la eficacia de la psicoterapia, con el fin de optimizar los procesos terapéuticos y mejorar los resultados a corto y largo plazo.
- La aplicación de las nuevas tecnologías, como la realidad virtual, la inteligencia artificial o los dispositivos móviles, para facilitar el acceso a la psicoterapia, personalizar el tratamiento según las necesidades de cada paciente y potenciar el aprendizaje de habilidades para afrontar la ansiedad.
- La incorporación de técnicas basadas en la neurociencia, como la estimulación cerebral no invasiva, la neurofeedback o la modulación de la memoria, para modificar los circuitos cerebrales implicados en el TAG y favorecer la extinción de los miedos irracionales.
- La integración de enfoques complementarios, como el mindfulness, el yoga o la meditación, para mejorar el bienestar físico y mental de los pacientes con TAG, aumentar su autoconciencia y regular sus emociones.

La Terapia Basada en Compasión (TBC) representa una innovadora intervención psicológica centrada en cultivar la autocompasión y la compasión hacia los demás, abordando así las raíces emocionales de la ansiedad. Enfocándose en contrarrestar sentimientos de amenaza, aislamiento y autocrítica, la TBC tiene el fin de promover una actitud más amable y conectada consigo mismo y con los demás. De esta manera la TBC puede ayudar a los pacientes con TAG a regular sus emociones, aceptar sus experiencias y mejorar sus relaciones interpersonales.

En el horizonte de las perspectivas futuras para la TBC y su aplicación en el tratamiento del TAG, se ven las siguientes posibilidades:

- La inclusión de familiares y seres queridos en el proceso terapéutico, reconociendo el papel crucial de las relaciones interpersonales en la salud mental y buscando maneras de fortalecer el apoyo social en el tratamiento.
- La colaboración con la industria tecnológica lo cual podría llevar a desarrollos innovadores, como la creación de aplicaciones especializadas en TBC o el uso de realidad virtual para simular situaciones terapéuticas y mejorar la eficacia del tratamiento.
- La aplicación de técnicas neurocientíficas, como la resonancia magnética funcional, para explorar los efectos de la TBC en los circuitos cerebrales relacionados con el TAG, con el fin de comprender mejor los fundamentos neurobiológicos de esta terapia.

La terapia farmacológica para el TAG es un campo en constante evolución que busca ofrecer a los pacientes una mejor calidad de vida. La misma, ha avanzado mucho en las últimas décadas, pero todavía hay margen de mejora. Los fármacos más utilizados actualmente son los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Estos fármacos han demostrado ser eficaces y seguros, pero tienen algunas limitaciones, como la demora en el inicio de la acción, la falta de respuesta en algunos pacientes y los efectos secundarios. Por ello, se están investigando nuevas opciones terapéuticas que puedan ofrecer una mayor rapidez de acción, una mayor eficacia y una mejor tolerabilidad. Algunas de estas opciones son los moduladores de los receptores de glutamato, los agonistas parciales de los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, los antagonistas de los receptores de corticotropina liberadora (CRH) y los agentes que actúan sobre el sistema endocannabinoide. Estos fármacos tienen un mecanismo de acción diferente al de los antidepresivos y podrían complementar o sustituir a estos en el tratamiento del TAG. Sin embargo, todavía se

necesitan más estudios clínicos para confirmar su eficacia y seguridad a largo plazo. Las Perspectivas futuras innovadoras en la terapia farmacológica para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) incluyen:

- La realización de estudios clínicos a largo plazo con el propósito de confirmar la eficacia y seguridad de las nuevas estrategias terapéuticas, proporcionando de esta forma una evaluación exhaustiva de la tolerabilidad y sostenibilidad de los beneficios terapéuticos a lo largo del tiempo.

- Personalización del Tratamiento donde la selección y adaptación de tratamientos farmacológicos se basen en las características genéticas y biomarcadores específicos de cada paciente, con el objetivo de maximizar la eficacia terapéutica y minimizar la incidencia de efectos secundarios.

- La investigación en nanotecnología aplicada a la administración de fármacos explorando la posibilidad de sistemas de liberación controlada que mejoren la eficacia terapéutica y minimicen la exposición a dosis elevadas, optimizando así la seguridad y la sostenibilidad del tratamiento a largo plazo.

- El desarrollo de investigaciones avanzadas sobre la relación entre el microbioma intestinal y la salud mental. Esto podría dar lugar a tratamientos farmacológicos innovadores que modulen positivamente la microbiota, influyendo en la regulación biológica del TAG.

- Se explora la posibilidad del desarrollo de inhibidores selectivos de enzimas endocannabinoides para modular de manera precisa los niveles de endocannabinoides relacionados con la ansiedad. Esta estrategia buscaría ofrecer un control más específico sobre la señalización endocanabinoide, permitiendo así un tratamiento más afinado y adaptado a las necesidades individuales de los pacientes con TAG.

- Se investiga la posibilidad de desarrollar terapias farmacológicas que no solo alivien los síntomas del TAG, sino que también tengan propiedades neuro protectoras. Estos compuestos buscarían preservar la salud neuronal a largo plazo, contribuyendo así a una mejora sostenible de la calidad de vida de los pacientes.

- La exploración de fármacos que modulen procesos metabólicos específicos relacionados con la ansiedad se presenta como una perspectiva novedosa. Estos tratamientos podrían influir en las vías metabólicas implicadas en el TAG, ofreciendo así una nueva dimensión en el abordaje farmacológico de este trastorno.

- La integración de tecnologías portátiles y sistemas de monitorización biomédica lo cual permitiría evaluar en tiempo real la respuesta del paciente al tratamiento, ajustando las dosis y estrategias terapéuticas de manera dinámica.

La exploración del uso de cannabinoides para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) ha capturado la atención de la comunidad médica y científica como una posible alternativa terapéutica. Los cannabinoides, compuestos químicos presentes en la planta de cannabis, han generado interés debido a su capacidad para interactuar con el sistema endocannabinoide del cuerpo, que desempeña un papel en la regulación del estado de ánimo y el estrés. Las perspectivas futuras del uso de cannabinoides para el tratamiento del TAG dependerán de la realización de ensayos clínicos rigurosos y controlados, que evalúen diferentes tipos de cannabinoides, dosis, vías de administración y poblaciones de pacientes. Asimismo, será necesario identificar los biomarcadores que permitan predecir la respuesta al tratamiento y personalizar la terapia. Dada la capacidad de los cannabinoides para interactuar con el sistema endocannabinoide y su posible papel en la regulación del TAG, se postula que podrían constituir una alternativa terapéutica innovadora y complementaria para dicho trastorno.

En este contexto y de manera más amplia, las proyecciones futuras para la terapia cannabinoides en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) son:

- Búsqueda de biomarcadores que puedan predecir la respuesta al tratamiento con cannabinoides, permitiendo así una personalización más precisa de la terapia.
- Personalización del Tratamiento Cannabinoide mediante la evaluación de la efectividad y seguridad de diferentes tipos de cannabinoides en función de las características genéticas y biomarcadores específicos de cada paciente.
- Investigación en nuevas vías de administración de cannabinoides, como formulaciones intranasales o transdérmicas, para mejorar la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica.
- Realización de estudios a largo plazo para evaluar la seguridad y sostenibilidad del tratamiento con cannabinoides en el manejo continuo del TAG.
- Realización de estudios a largo plazo específicamente en poblaciones como adolescentes, personas mayores o aquellos con condiciones médicas concomitantes, para validar los efectos a largo plazo de los cannabinoides en estas cohortes.

- Utilización de técnicas de neuroimagen avanzadas, como resonancia magnética funcional (fMRI), para explorar los cambios neurobiológicos asociados con el tratamiento con cannabinoides y su relación con la mejora del TAG.

- Investigación en el desarrollo de terapias combinadas que integren cannabinoides con otras modalidades terapéuticas, como psicoterapia o intervenciones cognitivo-conductuales, para un abordaje más integral.

Por otro lado, las terapias combinadas para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) desempeñan un papel fundamental al fusionar medicamentos y psicoterapia con el objetivo de proporcionar un tratamiento holístico y completo. En primer lugar, la inclusión de medicamentos, como ansiolíticos o antidepresivos, aborda los aspectos fisiológicos del TAG, ayudando a modular las respuestas químicas y neurológicas asociadas con la ansiedad excesiva. Este enfoque farmacológico busca aliviar los síntomas agudos y facilitar un equilibrio neuroquímico que favorezca la estabilidad emocional. Por otro lado, la incorporación de la psicoterapia, en particular la terapia cognitivo-conductual, se centra en abordar los aspectos cognitivos y comportamentales del TAG. Este tipo de terapia trabaja para identificar y modificar patrones de pensamiento negativos y conductas mal adaptativas, promoviendo una reestructuración cognitiva que facilita la gestión efectiva de la ansiedad a largo plazo.

La sinergia entre estos dos enfoques proporciona a los pacientes un tratamiento más completo, abordando no solo los síntomas inmediatos sino también las causas subyacentes y los factores de mantenimiento del TAG. Este enfoque integral no solo mejora la calidad de vida al aliviar los síntomas agudos, sino que también promueve cambios duraderos en la percepción y gestión de la ansiedad.

Algunas de las perspectivas futuras de las terapias combinadas para el TAG son:

- Profundizar en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos y psicológicos que subyacen a la sinergia entre fármacos y psicoterapia en las terapias combinadas, utilizando técnicas de neuroimagen y estudios de neurobiología molecular.

- Investigar y desarrollar algoritmos predictivos basados en datos clínicos, genéticos y neurobiológicos para mejorar la selección de pacientes que se beneficiarían más de las terapias combinadas para el TAG, permitiendo una identificación más precisa de aquellos con mayor probabilidad de responder positivamente al tratamiento.

- Realizar estudios longitudinales que evalúen los efectos a largo plazo de las terapias combinadas, así como desarrollar estrategias de prevención de recaídas adaptadas a las necesidades individuales de los pacientes.
- Diseñar estrategias de refuerzo y mantenimiento a largo plazo para asegurar la sostenibilidad de los efectos positivos de las terapias combinadas, incluyendo sesiones de seguimiento periódicas, programas de entrenamiento de habilidades y recursos de apoyo continuo para los pacientes.

Hay que destacar la modulación del microbioma intestinal, mediante el tratamiento con probióticos y simbióticos, está emergiendo como una estrategia terapéutica prometedora para abordar trastornos mentales, incluido el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Los probióticos, que contienen combinaciones de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden influir en la composición y función del microbioma intestinal, lo que a su vez puede tener efectos en la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, conocida como el eje intestino-cerebro. Este enfoque terapéutico busca aprovechar la interacción compleja entre el intestino, la microbiota y el cerebro para mejorar los síntomas del TAG y potencialmente otras condiciones mentales.

Algunas de las perspectivas futuras para modulación del microbioma intestinal para el abordaje del TAG son:

- Profundizar en la comprensión de los mecanismos por los cuales los probióticos y simbióticos afectan al microbioma intestinal y al eje intestino-cerebro, incluyendo estudios sobre la producción de neurotransmisores, la regulación inmune y la barrera intestinal.
- Investigar en mayor profundidad los mecanismos inflamatorios implicados en el TAG, particularmente aquellos relacionados con la modulación del microbioma intestinal, como la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de células inmunes en el intestino y el sistema nervioso central.
- Examinar el impacto de la disbiosis intestinal en la permeabilidad intestinal y la función de la barrera hematoencefálica, así como el papel de moléculas como las claudinas en la regulación de la permeabilidad y la translocación de bacterias y sus productos metabolitos hacia el sistema nervioso central.
- Desarrollar terapias dirigidas específicamente a modular los procesos inflamatorios y la permeabilidad intestinal en el tratamiento del TAG, utilizando enfoques como la

administración de probióticos y simbióticos, ácidos grasos de cadena corta, y agentes antiinflamatorios.

- Incorporar el análisis individualizado de la flora intestinal de cada paciente en la planificación del tratamiento, utilizando técnicas como el trasplante fecal y la secuenciación del microbioma, para adaptar las terapias a las características únicas de la microbiota de cada individuo y maximizar la efectividad del tratamiento.

La incorporación de vitaminas y otros nutrientes como la vitamina D, B, L-lisina, L-arginina y ácidos grasos de cadena corta está emergiendo como una estrategia complementaria en el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Estos componentes nutricionales juegan un papel crucial en el funcionamiento del sistema nervioso, la regulación del estado de ánimo y la respuesta al estrés, lo que los convierte en candidatos potenciales para mejorar los síntomas de ansiedad. La vitamina D, por ejemplo, está involucrada en la regulación de neurotransmisores como la serotonina, mientras que las vitaminas del complejo B son necesarias para la síntesis de neurotransmisores clave. La lisina y la arginina son aminoácidos esenciales que participan en la producción de neurotransmisores y hormonas relacionadas con el estrés, y los ácidos grasos de cadena corta, producidos por la microbiota intestinal, también pueden influir en la función cerebral y el equilibrio emocional.

Algunas de las perspectivas para este enfoque son las siguientes:

- Profundizar en la comprensión de los mecanismos biológicos y neuroquímicos mediante los cuales los nutrientes pueden modular la ansiedad y el estrés, incluyendo su impacto en la función neurotransmisora, la inflamación sistémica y la plasticidad cerebral.
- Realizar estudios longitudinales a largo plazo que evalúen los efectos del tratamiento nutricional en el TAG, incluyendo el seguimiento de los cambios en los biomarcadores, los síntomas de ansiedad y la calidad de vida de los pacientes a lo largo del tiempo.
- Investigar las interacciones moleculares entre los nutrientes y los receptores, enzimas y proteínas involucradas en la regulación del estrés y la ansiedad, con el fin de identificar posibles dianas terapéuticas y desarrollar compuestos nutricionales más específicos y efectivos.

En los últimos años, se ha observado un creciente interés en el uso de hierbas medicinales y homeopatía como alternativas terapéuticas en el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Esta tendencia se debe en parte a la búsqueda de enfoques más naturales y holísticos para el manejo de la ansiedad, así como a la percepción de menor

riesgo de efectos secundarios en comparación con algunos tratamientos farmacológicos convencionales. La investigación en este campo ha revelado que ciertas hierbas medicinales y remedios homeopáticos poseen propiedades ansiolíticas y pueden contribuir significativamente a la reducción de los síntomas del TAG. Este interés creciente ha llevado a una mayor exploración científica y clínica de estas terapias complementarias, con el objetivo de entender mejor su eficacia, mecanismos de acción y su integración adecuada en el contexto de la práctica clínica moderna.

De tal manera unas de las perspectivas futuras para este campo son:

- Realizar estudios adicionales para explorar los efectos y la seguridad de las hierbas medicinales y la homeopatía en el TAG, incluyendo ensayos clínicos controlados y estudios de seguimiento a largo plazo.
- Profundizar en la comprensión de los mecanismos biológicos y neuroquímicos mediante los cuales estas hierbas y tratamientos homeopáticos ejercen sus efectos ansiolíticos, lo que permitiría una mejor selección de tratamientos y una personalización del enfoque terapéutico.
- Aumentar la educación y la conciencia entre profesionales de la salud y pacientes sobre el uso adecuado y seguro de hierbas medicinales y homeopatía en el manejo del TAG, fomentando un enfoque integrador y holístico hacia la salud mental.
- Explorar el potencial de combinaciones de hierbas medicinales y remedios homeopáticos con otros enfoques terapéuticos, como la psicoterapia y la farmacoterapia, para desarrollar enfoques terapéuticos más completos y efectivos para el TAG.
- Facilitar la integración de las hierbas medicinales y la homeopatía en la atención primaria de salud, proporcionando capacitación y recursos a médicos de familia y otros profesionales de la salud para que puedan ofrecer opciones terapéuticas más amplias y personalizadas a los pacientes con TAG.
- Realizar estudios para evaluar las posibles interacciones farmacológicas entre las hierbas medicinales, los remedios homeopáticos y los tratamientos farmacológicos convencionales utilizados en el TAG, con el fin de evitar efectos adversos y optimizar los resultados del tratamiento.

Dentro del amplio espectro de terapias alternativas para abordar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se encuentran prácticas como la acupuntura, el yoga, el tai chi, el

mindfulness, el Kundalini yoga y la Terapia Manipulativa Osteopática (OMTh), así como la terapia de colorear. Estas modalidades terapéuticas han ganado reconocimiento y popularidad debido a su enfoque holístico y su potencial para reducir los síntomas de ansiedad, promover el bienestar emocional y mejorar la calidad de vida de los pacientes con TAG. Cada una de estas terapias ofrece técnicas y herramientas únicas que pueden contribuir a aliviar el estrés, mejorar la relajación y promover la autorregulación emocional en individuos afectados por este trastorno. Su integración en el tratamiento del TAG resalta la importancia de enfoques multidisciplinarios y personalizados para abordar la salud mental

Algunas de las perspectivas futuras para el tratamiento del TAG con terapias alternativas incluyen:

- Promover un mayor acceso y disponibilidad de estas terapias alternativas para pacientes con TAG, a través de la inclusión de estas modalidades en los sistemas de seguro médico y la creación de programas de atención comunitaria que brinden acceso gratuito o a bajo costo a estas terapias. Esto garantizará que un mayor número de personas pueda beneficiarse de estas opciones terapéuticas.
- Explorar la combinación de diferentes modalidades terapéuticas alternativas de manera sinérgica para maximizar los beneficios terapéuticos en el tratamiento del TAG. Por ejemplo, integrar la acupuntura con la meditación o el yoga con la terapia de colorear, aprovechando las fortalezas individuales de cada enfoque para abordar múltiples aspectos de la ansiedad.
- Promover la integración de prácticas de bienestar y terapias alternativas en los entornos laborales como parte de programas de salud ocupacional. La inclusión de actividades como la meditación guiada, el yoga en el lugar de trabajo y la atención plena puede ayudar a reducir el estrés laboral y mejorar la salud mental de los empleados, incluidos aquellos que experimentan TAG.

El empleo de la Estimulación Cerebral No Invasiva (ECNI) como complemento a la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) o a los fármacos ha surgido como una prometedora modalidad terapéutica en el abordaje del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). La ECNI implica la aplicación de corriente eléctrica o magnética sobre el cuero cabelludo para modular la actividad de regiones cerebrales específicas implicadas en la ansiedad. Esta técnica tiene el potencial de mejorar los síntomas del TAG al regular el funcionamiento de los circuitos neuronales alterados por el trastorno. Además, la ECNI se destaca por ser una opción terapéutica segura, indolora y con pocos efectos adversos. Entre las modalidades de ECNI

más investigadas se encuentran la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (rTMS), la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (tDCS), la Terapia de Fotobiomodulación Transcraneal (t-PBM) con luz del infrarrojo cercano (NIR), así como la estimulación de electroterapia craneal y Alpha-Stim (CES).

Dentro de este marco algunas de las perspectivas futuras son:

- Realizar estudios longitudinales que evalúen los efectos a largo plazo de la ECNI en pacientes con TAG, incluyendo la durabilidad de los efectos terapéuticos, la prevención de recaídas y el impacto en la calidad de vida a lo largo del tiempo. Estos estudios proporcionarán información crucial sobre la eficacia a largo plazo de la ECNI como tratamiento para el TAG.
- Profundizar en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la ECNI en el tratamiento del TAG. Esto incluye estudios que investiguen cómo la estimulación modula la actividad neuronal, la plasticidad sináptica y la conectividad cerebral en las regiones implicadas en la ansiedad, lo que proporcionará una base científica sólida para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.
- Avanzar hacia una aproximación más personalizada en la aplicación de la ECNI para el TAG, considerando las características individuales de cada paciente, como la edad, el sexo, la gravedad de los síntomas y las diferencias neurobiológicas. Esto puede implicar el uso de técnicas de neuroimagen y biomarcadores para guiar la selección y ajuste de los tratamientos.
- Utilizar la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático para analizar grandes conjuntos de datos clínicos y neuroimagen y predecir la respuesta de los pacientes a la ECNI. Esto permitirá identificar biomarcadores predictivos y desarrollar algoritmos de predicción que guíen la selección y el ajuste de los tratamientos de manera más precisa y eficiente.

El empleo de aplicaciones y herramientas de Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) para abordar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) representa una evolución significativa en el campo de la salud mental. Estas tecnologías ofrecen una oportunidad única para proporcionar apoyo terapéutico accesible, conveniente y personalizado a las personas afectadas por el TAG. Al ofrecer una variedad de recursos y técnicas de autoayuda, así como la posibilidad de acceso a terapias guiadas y seguimiento del progreso, las aplicaciones y herramientas TIC tienen el potencial de mejorar la gestión de la ansiedad y mejorar la calidad de vida de quienes viven con este trastorno. El futuro de las aplicaciones y herramientas TIC para el tratamiento del TAG es prometedor. A medida

que se desarrolla más investigación, es probable que se descubran nuevas aplicaciones y herramientas TIC que sean eficaces para tratar este trastorno. Estas aplicaciones y herramientas TIC pueden ofrecer a las personas con TAG una variedad de opciones de tratamiento, lo que les ayudará a encontrar el tratamiento que mejor funcione para ellos.

Algunas de las perspectivas futuras para el tratamiento del TAG con aplicaciones y herramientas TIC incluyen:

- Desarrollar sistemas de personalización adaptativa que ajusten dinámicamente el contenido y las intervenciones de las aplicaciones y herramientas TIC en función de las necesidades individuales y el progreso del usuario en el tratamiento del TAG. Esto permitirá una experiencia más personalizada y efectiva para cada individuo, maximizando así los resultados terapéuticos.
- Desarrollar guías clínicas y protocolos de uso basados en la evidencia científica para el empleo de aplicaciones y herramientas TIC en el tratamiento del TAG. Estas guías proporcionarán pautas claras y recomendaciones para la selección, implementación y seguimiento de estas tecnologías en el contexto clínico.
- Implementar programas de formación y capacitación dirigidos a profesionales de la salud mental y proveedores de atención médica para familiarizarlos con el uso de aplicaciones y herramientas TIC en el tratamiento del TAG. Esto garantizará que estén adecuadamente preparados para recomendar y guiar a los pacientes en el uso de estas tecnologías.
- Promover la conciencia y la educación sobre las aplicaciones y herramientas TIC para el TAG entre los pacientes, los profesionales de la salud y el público en general. Esto incluye la realización de campañas de sensibilización, la organización de eventos educativos y la difusión de información precisa y actualizada sobre el uso seguro y efectivo de estas tecnologías en el manejo de la ansiedad.
- Promover la investigación continua en el campo de las aplicaciones y herramientas TIC para el tratamiento del TAG. Esto incluye la exploración de nuevas tecnologías, el estudio de la eficacia a largo plazo y la validación de nuevos enfoques terapéuticos basados en la evidencia científica.

En general, el futuro de las aplicaciones y herramientas TIC para el tratamiento del TAG es prometedor. A medida que se desarrolla más investigación, se desarrollan nuevas aplicaciones y herramientas TIC y aumenta la aceptación de las aplicaciones y herramientas TIC, es probable que las personas con TAG tengan acceso a una variedad de opciones de

tratamiento efectivas y seguras. Se presentan algunos ejemplos de aplicaciones y herramientas TIC que se pueden utilizar para tratar el TAG:

- Aplicaciones de meditación y relajación: Estas aplicaciones pueden ayudar a las personas a reducir la ansiedad y el estrés al proporcionar ejercicios de respiración profunda, relajación muscular progresiva y meditación.

- Aplicaciones de seguimiento del estado de ánimo: Estas aplicaciones pueden ayudar a las personas a rastrear sus síntomas de ansiedad y ver cómo cambian con el tiempo. Esto puede ser útil para identificar los desencadenantes de la ansiedad y desarrollar estrategias de afrontamiento.

- Aplicaciones de terapia en línea: Estas aplicaciones ofrecen terapia a las personas en formato virtual. Esto puede ser una opción conveniente y asequible para las personas que no pueden acceder a la terapia tradicional.

La Realidad Virtual (RV) se ha posicionado como una herramienta terapéutica innovadora para abordar el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), ofreciendo un enfoque novedoso y eficaz en la exposición a situaciones generadoras de ansiedad y en la enseñanza de estrategias de afrontamiento. La RV presenta ventajas significativas al crear entornos controlados, personalizados y realistas que simulan de manera precisa las situaciones temidas por los pacientes. Esta tecnología ofrece la posibilidad de reducir los costos y eliminar las barreras geográficas, facilitando así el acceso al tratamiento. Con la capacidad de sumergir al usuario en entornos simulados, la RV se ha consolidado como una herramienta terapéutica prometedora en el tratamiento de diversos trastornos psicológicos, incluido el TAG,

Las perspectivas futuras de la RV para el tratamiento del TAG son alentadoras, ya que se vislumbra un avance en su accesibilidad, economía y versatilidad. Algunas de las perspectivas futuras son:

- Implementar programas de investigación y desarrollo para diseñar dispositivos de RV económicos y de fácil acceso, como teléfonos inteligentes compatibles con RV y gafas de RV de bajo costo. Esto facilitará el acceso a la terapia de RV en entornos remotos o con recursos limitados, ampliando así la disponibilidad de esta herramienta terapéutica.

- Establecer programas de investigación para integrar Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Automático (ML) en las aplicaciones de RV, lo que permitirá adaptar la terapia a las necesidades individuales de cada paciente. Desarrollar algoritmos que analicen el

progreso del paciente y personalicen la experiencia terapéutica para mejorar su eficacia en el tratamiento del TAG.

- Desarrollar tecnologías que integren sensores fisiológicos, como monitores de ritmo cardíaco o dispositivos de medición de la conductancia de la piel, en las plataformas de RV. Estos sensores permitirán medir y regular el nivel de ansiedad del paciente durante la terapia, optimizando así su eficacia y personalización.
- Desarrollar e incorporar elementos de Realidad Aumentada (RA) o Mixta (RM) en las aplicaciones de realidad virtual (RV) para mejorar la experiencia terapéutica durante el tratamiento del TAG. Esto implica establecer equipos especializados que integren estas tecnologías en las plataformas de RV, lo que permitirá ofrecer interacciones más realistas y envolventes para los pacientes.
- Investigar el potencial de la RV para la prevención primaria del TAG, mediante la creación de programas de intervención temprana que enseñen habilidades de afrontamiento y reducción del estrés en entornos virtuales.
- Investigar y desarrollar sistemas de retroalimentación háptica que permitan a los pacientes experimentar sensaciones táctiles y de movimiento dentro de los entornos virtuales, lo que añadiría una dimensión sensorial adicional a la terapia.

En última instancia, el progreso hacia una comprensión más completa y sofisticada de las terapias para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) brinda una perspectiva alentadora para el campo de la salud mental. Este avance se ve como un proceso dinámico en constante desarrollo y perfeccionamiento. Se prevé que el futuro de la intervención terapéutica abarcará una amplia gama de enfoques, que no solo se centrarán en la gestión de los síntomas, sino que también explorarán las raíces subyacentes del trastorno. Esta visión holística y multifacética promete ofrecer un enfoque más completo y efectivo para abordar el TAG, permitiendo así un mayor bienestar emocional y psicológico para aquellos que lo experimentan.

7. CONCLUSIONES

- 1- El tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se basa en una combinación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. En el ámbito Farmacológico los antidepresivos, particularmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de serotonina y norepinefrina (ISRN), se destacan como opciones primordiales para mitigar los síntomas ansiosos. Además, se ha observado que los ISRS poseen la capacidad de modular las citocinas inflamatorias periféricas, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio agudo moderado que contribuye a su eficacia en el TAG. Otros fármacos, como la vortioxetina, agomelatina, tandospirone, doxepina (a dosis bajas) y flumazenil, también han demostrado beneficios terapéuticos en esta condición. La selección del tratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta tanto la eficacia clínica como el perfil de seguridad de cada opción terapéutica disponible
- 2- En el ámbito no farmacológico, la terapia cognitivo-conductual (TCC) se destaca como una intervención recomendada, ofreciendo estrategias personalizadas para identificar y modificar pensamientos y comportamientos relacionados con la ansiedad. Prácticas como la acupuntura y la Terapia Manipulativa Osteopática (OMTh) también ofrecen opciones terapéuticas adicionales.
- 3- El tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) ha avanzado considerablemente, explorando enfoques innovadores que incluyen el empleo de compuestos naturales. En este contexto, los medicamentos a base de cannabis han surgido como una opción prometedora, demostrando mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes, aunque con algunos eventos adversos. Además, hierbas medicinales como el Piper cernum, Silexan, Kava, Ginkgo biloba y Passiflora muestran promesas como ansiolíticos. Los medicamentos homeopáticos, como Calcarea Carbonica, ofrecen otra opción terapéutica para abordar los síntomas ansiosos. Por otra parte, la interacción entre la microbiota intestinal y la salud mental ha dado lugar a terapias novedosas, como la modulación del microbioma con probióticos y prebióticos. La suplementación con psicobióticos ha mostrado mejoría en los síntomas del TAG, debido al aumento de los niveles de BDNF. Asimismo, la suplementación con vitamina D también ha demostrado beneficios, aumentando los niveles de serotonina y disminuyendo los niveles de neopterina. Por otro lado, la estimulación cerebral mediante técnicas como la Estimulación de Electroterapia

Craneal ha emergido como una opción efectiva y rentable. Además, la Terapia de Fotobiomodulación Transcraneal, combinada con tecnologías de la información y la comunicación, como aplicaciones móviles de atención plena y realidad virtual, ofrece perspectivas alentadoras para abordar de manera más efectiva el TAG, abriendo así nuevas oportunidades terapéuticas y complementarias.

- 4- Aunque los tratamientos farmacológicos pueden ofrecer alivio rápido a la ansiedad, su uso conlleva riesgos de efectos secundarios y dependencia a largo plazo, como en el caso de las benzodiazepinas. Por otro lado, las terapias no farmacológicas, aunque requieren más tiempo para observar resultados, proporcionan herramientas duraderas para abordar las causas subyacentes de la ansiedad. La combinación de ambas modalidades ofrece un enfoque integral y personalizado para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), lo que permite maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los riesgos asociados. Además, los abordajes novedosos de la psicoterapia, como la ICBT y TCC-IU, han mostrado resultados significativamente superiores a los ISRS, que son tratamientos convencionales en el TAG. Esta evidencia respalda la importancia de explorar y aprovechar las nuevas técnicas terapéuticas para mejorar la calidad de vida de quienes sufren de ansiedad generalizada

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berry J, Dasen P. Culture and Cognition: Readings in Cross-Cultural Psychology. 1st ed. Berry JW, Dasen PR, editors. London: Routledge; 1974. 500 p.
2. OPS/NMH/MH/. Política para mejorar la salud mental. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C; 2023.
3. Sandín B, Valiente RM, Pineda D, García-Escalera J, Chorot P. Escala de Síntomas de los Trastornos de Ansiedad y Depresión (ESTAD): Datos preliminares sobre su estructura factorial y sus propiedades psicométricas. Rev Psicopatología y Psicol Clínica [Internet]. 2019;23(3):163. Available from: <http://revistas.uned.es/index.php/RPPC/article/view/22976>
4. Organización Mundial de la Salud. La {OMS} subraya la urgencia de transformar la salud mental y los cuidados conexos [Internet]. Temas de Salud. 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/17-06-2022-who-highlights-urgent-need-to-transform-mental-health-and-mental-health-care>
5. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales [Internet]. Temas de Salud. 2022 [cited 2022 Oct 6]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
6. Organización Panamerica de la Salud. Depresión y otros trastornos mentales comunes. Organ Panamerica la Salud. 2017;1–24.
7. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento; descripciones clínicas y pautas del diagnóstico ({CIE} 10). Ginebra; 1992.
8. Roemer L, Orsillo SM. An Open Trial of an Acceptance-Based Behavior Therapy for Generalized Anxiety Disorder. Behav Ther. 2007 Mar;38(1):72–85.
9. Barlow D, Durand M. Psicopatología. Madrid: Paraninfo; 2003.
10. Schnaas F. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la ansiedad y la depresión. Neurol Neurocir y Psiquiatr. 2017;45(1):22–5.
11. Soriano JG, Pérez-Fuentes M del C, Molero M del M, Tortosa BM, González A. Beneficios de las intervenciones psicológicas en relación al estrés y ansiedad: Revisión sistemática y meta-análisis. Eur J Educ Psychol. 2019;12(2):253.
12. Huayra A. Cannabis medicinal como alternativa terapéutica para la Epilepsia: una

- revisión sistemática. Universidad Católica de Santa María; 2022.
13. Muñoz-Ramírez JF. El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría. *Med UPB*. 2021;40(1):65–76.
 14. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, Brain Behav*. 2014;13(1):69–86.
 15. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9.
 16. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Rev Atención Primaria [Internet]*. 2015;47(1):48–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656714000493>
 17. Garcés-Cano J, Duque-Oliva E. Metodología para el análisis y la revisión crítica de artículos de investigación. *Innovar*. 2007;17(29):184–94.
 18. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Rev Expert Opin Pharmacother [Internet]*. 2018;19(10):1057–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2018.1491966>
 19. Gómez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin Pharmacother [Internet]*. 2018 May 24;19(8):883–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2018.1472767>
 20. Amor G, Vega A, Villena A, Gómez-Ocaña C, Morales-Asencio JM, Hurtado MM. Implicación de usuarios diagnosticados de Trastorno de Ansiedad Generalizada en la elaboración de una guía de práctica clínica. *Univ Psychol [Internet]*. 2018;17(2):1–10. Available from: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revPsycho/article/view/15684>
 21. Perandr  YHT, Haydu VB. Um programa de intervenção para transtorno de ansiedade social com o uso da realidade virtual. *Temas em Psicol*. 2018;26(2):851–

- 66.
22. Moná-García J, Castaño-Henao D. Los beneficios de las terapias basadas en Mindfulness para el trastorno de ansiedad generalizada en adolescentes de Latinoamérica. Univ Católica Pereira. 2018;1–19.
23. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. *Phyther Res* [Internet]. 2018 May;32(5):865–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29464801>
24. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2018;17(3):315–24. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2018.1429403>
25. Gentile-Carrera E, Fernández-Sosaya L. Efectividad de la terapia floral de Bach asociada al tratamiento farmacológico frente al tratamiento farmacológico solo en pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada. *Acta Médica Orreguiana Hampi Run* [Internet]. 2019;19(1):101–8. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/EFFECTIVIDAD-DE-LA-TERAPIA-FLORAL-DE-BACH-ASOCIADA-Carrera-Sosaya/3d19f593156915853d61a76c1096cbb89ec90450>
26. Rickels K, Moeller HJ. Benzodiazepines in anxiety disorders: Reassessment of usefulness and safety. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2019;20(7):514–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2018.1500031>
27. Burguillos-Peña AI, Acosta Contreras M. Sentido de coherencia y fobia social: un estudio descriptivo. *Int J Dev Educ Psychol Rev INFAD Psicol*. 2019;4(1):151.
28. Cuevas-Chávez P. A, Martínez-Rebollar A, Sánchez F. Detección automática de ansiedad: Una revisión sistemática del trastorno de ansiedad generalizada. *ResearchGate* [Internet]. 2019;45(2). Available from: https://www.researchgate.net/publication/333982449_Deteccion_automatica_de_ansiedad_Una_revision_sistemica_del_trastorno_de_ansiedad_generalizada
29. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review

- and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2019 Mar;36(3):198–212.
30. Health Quality Ontario. Internet-Delivered Cognitive Behavioural Therapy for Major Depression and Anxiety Disorders: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2019;19(6):1–199.
 31. Langarita-Llorente R, Gracia-García P. Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática. *Rev Neurol [Internet]*. 2019;69(02):59. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-184016>
 32. Garay CJ, Donati S, Ortega I, Freiría S, Rosales G, Koutsovitits F. Modelos cognitivo-conductuales del Trastorno de Ansiedad Generalizada. *Rev Psicol*. 2019;15(29):7–21.
 33. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther [Internet]*. 2019 Dec;204:107402. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725819301512>
 34. Pelissolo A, Abou Kassm S, Delhay L. Therapeutic strategies for social anxiety disorder: where are we now? *Expert Rev Neurother [Internet]*. 2019;19(12):1179–89. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2019.1666713>
 35. Eid A, Khoja S, AlGhamdi S, Alsufiani H, Alzeben F, Alhejaili N, et al. Vitamin D supplementation ameliorates severity of generalized anxiety disorder (GAD). *Metab Brain Dis [Internet]*. 2019 Dec;34(6):1781–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31478182>
 36. He H, Xiang Y, Gao F, Bai L, Gao F, Fan Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of first-line drugs for the acute treatment of generalized anxiety disorder in adults: A network meta-analysis. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2019 Nov;118:21–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31473564>
 37. Hou R, Ye G, Liu Y, Chen X, Pan M, Zhu F, et al. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory cytokines in patients with Generalized Anxiety Disorder. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2019 Oct;81:105–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31163212>

38. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10173):768–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618317938>
39. Morriss R, Xydopoulos G, Craven M, Price L, Fordham R. Clinical effectiveness and cost minimisation model of Alpha-Stim cranial electrotherapy stimulation in treatment seeking patients with moderate to severe generalised anxiety disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Jun;253:426–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032718325023>
40. Sarris J, Byrne GJ, Cribb L, Oliver G, Murphy J, Macdonald P, et al. L-theanine in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2019 Mar;110:31–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395618309919>
41. Christensen MC, Loft H, Florea I, McIntyre RS. Efficacy of vortioxetine in working patients with generalized anxiety disorder. *CNS Spectr* [Internet]. 2019 Apr;24(2):249–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29081307>
42. Hieu TH, Dibas M, Surya Dila KA, Sherif NA, Hashmi MU, Mahmoud M, et al. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phyther Res PTR* [Internet]. 2019 Jun;33(6):1604–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31006899>
43. Fountoulakis KN, Karavelas V, Moysidou S, Mavridis D, Pasiadis K, Petalidou N, et al. Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression With an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2019 Jul;52(4):193–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30170329>
44. Maiello M, Losiewicz OM, Bui E, Spera V, Hamblin MR, Marques L, et al. Transcranial Photobiomodulation with Near-Infrared Light for Generalized Anxiety Disorder: A Pilot Study. *Photobiomodulation, photomedicine, laser Surg* [Internet]. 2019 Oct;37(10):644–50. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31647775>
45. Fenton SJ, Gianni S. Generalized Anxiety Disorder (GAD) Treated with Five Element Acupuncture: A Case Report. SSRN Electron J [Internet]. 2019; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3506397>
 46. Turna J, Simpson W, Patterson B, Lucas P, Van Ameringen M. Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users. J Psychiatr Res [Internet]. 2019 Apr;111:134–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738930>
 47. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. Psychiatry Res [Internet]. 2020 Jun;288:112954. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32325383>
 48. Tarí-Martínez M. Utilidad terapéutica de la modulación farmacológica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en el tratamiento de los trastornos afectivos. [Sant Joan d'Alacant]: Universitas Miguel Hernández; 2020.
 49. Portillo-González C, Marín-Martín C, Hervás-Torres G. Aplicación individual del tratamiento transdiagnóstico a un caso de ansiedad generalizada. Ansiedad y Estrés [Internet]. 2020;26(1):9–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134793719300442>
 50. Mazzei M, Pineda J, Toledo C. Eficacia de la Terapia de Aceptación y Compromiso en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: una revisión sistemática. 2020;1:26.
 51. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2020;(1191):347–65. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-32-9705-0_19
 52. Moreno-Proañó G. Pensamientos distorsionados y ansiedad generalizada en COVID-19. CienciAmérica [Internet]. 2020;9(2):251–5. Available from: <https://cienciamerica.edu.ec/index.php/uti/article/view/314>
 53. Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY, Gillespie EM, Becker ES, Cuijpers P, et al. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. Cogn Behav Ther [Internet]. 2020 Jan 2;49(1):1–21. Available from:

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16506073.2018.1560358>
54. Schenk A, Popa CO, Ola P, Suciú N, Cojocarú C. The Efficacy of Rational Emotive Behavior Therapy Intervention in Generalized Anxiety Disorder. *Acta Marisiensis - Ser Medica* [Internet]. 2020;66(4):148–51. Available from: <https://sciendo.com/article/10.2478/amma-2020-0027>
 55. Kong W, Deng H, Wan J, Zhou Y, Zhou Y, Song B, et al. Comparative Remission Rates and Tolerability of Drugs for Generalised Anxiety Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020;11:580858. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33343351>
 56. Li Z, Fang F, Zhipei Z, Yuan S, Na L, Chunbo L. Efecto de la terapia cognitiva conductual simplificada en el trastorno de ansiedad generalizada. *J Shanghai Jiaotong Univ* [Internet]. 2020;40(5):619–25. Available from: <https://xuebao.shsmu.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1674-8115.2020.05.009>
 57. Wang S-M, Woo YS, Kim N-Y, Na H-R, Lim HK, Bahk W-M. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 31;18(3):423–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32702221>
 58. Yamada N, Nakadoi Y, Fukuma R, Ohmori T. Two children exhibiting social withdrawal, school refusal, and underlying generalized anxiety disorder successfully treated using a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Med Investig JMI* [Internet]. 2020;67(3.4):355–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33148915>
 59. He Q, Shen Z, Ren L, Wang X, Qian M, Zhu J, et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2020;13(7):1712–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32782694>
 60. Malbos E, Borwell B, Lançon C, Weindel G, Chichery N, Seimandi J. Virtual Reality for Relaxation in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder : a Comparative Trial. *Annu Rev CyberTherapy Telemed* [Internet]. 2020;18. Available from: https://www.researchgate.net/publication/354238528_Virtual_Reality_for_Relaxatio

- n_in_the_Treatment_of_Generalized_Anxiety_Disorder_a_Comparative_Trial
61. de Lima AL, Braga FMA, da Costa RMM, Gomes EP, Brunoni AR, Pegado R. Transcranial direct current stimulation for the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. J Affect Disord [Internet]. 2019 Dec 1;259:31–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31437698>
 62. Stein DJ, Fernandes Medeiros L, Caumo W, Torres IL. Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Anxiety: Current Perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2020 Jan;Volume 16:161–9. Available from: <https://www.dovepress.com/transcranial-direct-current-stimulation-in-patients-with-anxiety-curre-peer-reviewed-article-NDT>
 63. Chen P, Zhu H, Ning Y, Yin D, Jia H. Efficacy and safety of Shu-gan-qing-re formula for generalized anxiety disorder: study protocol for a multi-center, prospective, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. Trials [Internet]. 2020 Mar 14;21(1):266. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171323>
 64. Dixon L, Fotinos K, Sherifi E, Lokuge S, Fine A, Furtado M, et al. Effect of Osteopathic Manipulative Therapy on Generalized Anxiety Disorder. J Am Osteopath Assoc [Internet]. 2020 Mar 1;120(3):133–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091557>
 65. Griffiths C, O'Neill-Kerr A, De Vai R, da Silva K. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on generalized anxiety disorder in treatment-resistant depression. Ann Clin Psychiatry [Internet]. 2020 Nov;31(4):236–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31369662>
 66. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. Front Psychiatry [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.595584/full>
 67. González L, Blaubach A, Lorenzo S, Heredia H. Características Clínicas de trastorno de ansiedad generalizada de acuerdo con ASRI-4 (DSM-IV) presentado por pacientes que vienen a neurociencias HGH en el periodo marzo 2008-2018, Santo domingo, República Dominicana. Neurociencias HGH [Internet]. 2020;24. Available from: <https://psiquiatria.com/bibliopsiquis/caracteristicas-clinicas-de->

- trastorno-de-ansiedad-generalizada-de-acuerdo-con-asri-4-dsm-iv-presentado-por-pacientes-que-vienen-a-neurociencias-hgh-en-el-periodo-marzo-2008-2018-santo-domingo-republica-dominicana/
68. Sha Z, Hou Y, Xue C, Li O, Li Z, Wang H, et al. The efficacy and safety of “antianxiety granule” for anxiety disorder: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Trials* [Internet]. 2020 Dec 23;21(1):107. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-4057-1>
 69. Guo S, Deng W, Wang H, Liu J, Liu X, Yang X, et al. The efficacy of internet-based cognitive behavioural therapy for social anxiety disorder: {A} systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol \& Psychother* [Internet]. 2021 May;28(3):656–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33142004>
 70. Simon NM, Hofmann SG, Rosenfield D, Hoepfner SS, Hoge EA, Bu E, et al. Efficacy of Yoga vs Cognitive Behavioral Therapy vs Stress Education for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2021;78(1):13–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805013/>
 71. Cruz-Velazco A, Dominguez-García E, Martínez-Sánchez J, Carazo-Vargas M, Hernández-López M, Reynoso-Trujeque G. Trastorno de ansiedad generalizada. Revisión bibliográfica. *Rev Ocronos* [Internet]. 2021;IV(3). Available from: <https://revistamedica.com/trastorno-ansiedad-generalizada/>
 72. Cuéllar-Chávez S. Cannabis Medicinal en el Trastorno de Ansiedad Generalizada. [Internet]. [Puebla]: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2021. Available from: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/14631>
 73. Carmona-Barragán C. Papel Terapéutico del Cannabidiol en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. [Leioa]: Universidad del País Vasco; 2021.
 74. Hur J-W, Shin H, Jung D, Lee H-J, Lee S, Kim GJ, et al. Virtual Reality–Based Psychotherapy in Social Anxiety Disorder: fMRI Study Using a Self-Referential Task. *JMIR Ment Heal* [Internet]. 2021;8(4):e25731. Available from: <https://mental.jmir.org/2021/4/e25731>

75. Mera-Posligua MJ, Arredondo-Aldana K, Ponce-Alencastro JA. Trastorno de ansiedad generalizada abordado desde la terapia de aceptación y compromiso: caso clínico. *Rev Científica Arbitr en Investig la Salud GESTAR* [Internet]. 2021;4(8 Edicion especial noviembre 2):73–85. Available from: <https://journalgestar.org/index.php/gestar/article/view/33>
76. Cano-Vindel A, Ruiz-Rodríguez P. Prevalencia y abordaje de los trastornos de ansiedad, depresión y somatizaciones. Eficacia y coste-efectividad de las intervenciones psicológicas en Atención Primaria. *Bol Psicoevidencias* [Internet]. 2021;59:1–8. Available from: <https://www.psicoevidencias.es/contenidos-psicoevidencias/articulos-de-opinion/96-prevalencia-y-abordaje-de-los-trastornos-de-ansiedad-depresion-y-somatizaciones-eficacia-y-coste-efectividad-de-las-intervenciones-psicologicas-en-atencion-primaria-rente-a->
77. Gupta PR, Prabhavalkar K. Combination therapy with neuropeptides for the treatment of anxiety disorder. *Neuropeptides* [Internet]. 2021 Apr;86:102127. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143417921000135>
78. Rodriguez de Behrends M. Treating Cognitive Symptoms of Generalized Anxiety Disorder Using EMDR Therapy With Bilateral Alternating Tactile Stimulation. *J EMDR Pract Res* [Internet]. 2021 Feb 1;15(1):44–59. Available from: <http://connect.springerpub.com/lookup/doi/10.1891/EMDR-D-20-00026>
79. Zhu J, Li M, Shao D, Ma S, Wei W. Altered Fecal Microbiota Signatures in Patients With Anxiety and Depression in the Gastrointestinal Cancer Screening: A Case-Control Study. *Front psychiatry* [Internet]. 2021;12:757139. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34819887>
80. Roy A, Hoge EA, Abrante P, Druker S, Liu T, Brewer JA. Clinical Efficacy and Psychological Mechanisms of an App-Based Digital Therapeutic for Generalized Anxiety Disorder: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* [Internet]. 2021 Dec 2;23(12):e26987. Available from: <https://www.jmir.org/2021/12/e26987>
81. Ivashchenko AA, Morozova MA, Vostokova N V., Beniashvily AG, Bukhanovskaya OA, Burminskiy DS, et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021 Nov;143:436–44. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395621006063>
82. Eskandarzadeh S, Effatpanah M, Khosravi-Darani K, Askari R, Hosseini AF, Reisian M, et al. Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2021 Feb 1;24(2):102–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2019.1598669>
 83. Parewa M, Burman AS, Brahma A, Rutten L, Sadhukhan S, Misra P, et al. Individualized Homeopathic Medicines in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Complement Med Res* [Internet]. 2021;28(5):407–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33662951>
 84. Liu C, Ying Z, Li Z, Zhang L, Li X, Gong W, et al. Danzhi Xiaoyao Powder Promotes Neuronal Regeneration by Downregulating Notch Signaling Pathway in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12:772576. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34912225>
 85. Zemestani M, Beheshti N, Rezaei F, van der Heiden C, Kendall PC. Cognitive Behavior Therapy Targeting Intolerance of Uncertainty Versus Selective Serotonin Reuptake Inhibitor for Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Behav Chang* [Internet]. 2021 Dec 1;38(4):250–62. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0813483921000164/type/journal_article
 86. Hafiz R, Fairaq K, Alfawzan L, Alharazi S, Alrsheed A, Alzahrani A, et al. Pharmaceutical Management of General Anxiety Disorder. *J Pharm Res Int* [Internet]. 2021 Dec 14;33(57B):395–405. Available from: <https://journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/4794>
 87. He W, Xiong H, Fang J, Gu H. Impact of self-designed Ningxin Anshen Decoction on the resting-state network functional connectivity in patients with mild to moderate generalized anxiety disorders. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2021 Feb;10(2):1313–24. Available from: <https://apm.amegroups.com/article/view/54510/html>
 88. Stein DJ, Khoo J-P, Picarel-Blanchot F, Olivier V, Van Ameringen M. Efficacy of Agomelatine 25–50 mg for the Treatment of Anxious Symptoms and Functional

- Impairment in Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis of Three Placebo-Controlled Studies. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Mar 4;38(3):1567–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-020-01583-9>
89. Meza N, Leyton F. Vortioxetine for generalised anxiety disorder in adults. *Medwave* [Internet]. 2021 Apr 30;21(03):e8171–e8171. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/English/Updates/Epistemonikos/8171.act>
 90. Yang X, Yang N, Huang F, Ren S, Li Z. Effectiveness of acupuncture on anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2021 Dec 30;20(1):9. Available from: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12991-021-00327-5>
 91. Shao H, Gan Q, Chen Z, Zhu S, Zhu Y. Analysis of the Underlying Mechanism of the Jiu Wei Zhen Xin Formula for Treating Generalized Anxiety Disorder Based on Network Pharmacology of Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2022;2022:7761852. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35677384>
 92. Zhang W, Yan Y, Wu Y, Yang H, Zhu P, Yan F, et al. Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2022 May;179:106204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661822001499>
 93. Millan MJ. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2022;12:20451253221105130. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35795687>
 94. Samuel B, Wang H, Shi C, Pan Y, Yu Y, Zhu W, et al. The effects of coloring therapy on patients with generalized anxiety disorder. *Anim Model Exp Med* [Internet]. 2022 Dec;5(6):502–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35794728>
 95. Ergisi M, Erridge S, Harris M, Kawka M, Nimalan D, Salazar O, et al. UK Medical Cannabis Registry: an analysis of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for generalized anxiety disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Apr 3;15(4):487–95. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2022.2020640>

96. Parikh TK, Strawn JR, Walkup JT, Croarkin PE. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2022 Feb 11;25(2):144–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34791241>
97. Yang J, Hellerstein DJ, Chen Y, McGrath PJ, Stewart JW, Peterson BS, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant effects on regional connectivity of the thalamus in persistent depressive disorder: evidence from two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Brain Commun* [Internet]. 2022;4(3):fcac100. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2662466522000100>
98. Song K, Wang Y, Shen L, Wang J, Zhang R. Complementary and alternative therapies for generalized anxiety disorder: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022 Dec 23;101(51):e32401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36595740>
99. Zhang M, Huang F, Jiang F, Mai M, Guo X, Zhang Y, et al. Clinical efficacy and safety of low-dose doxepin in Chinese patients with generalized anxiety disorder: A before-after study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022 Oct 21;101(42):e31201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36281170>
100. Chinna-Meyyappan A, Forth E, Milev R. Microbial Ecosystem Therapeutic-2 Intervention in People With Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: Phase 1, Open-Label Study. *Interact J Med Res* [Internet]. 2022 Jan 21;11(1):e32234. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35060914>
101. Lallana-García I. Revisión Bibliográfica sobre el Trastorno de Ansiedad Generalizada. *Rev Ocronos* [Internet]. 2022;V(1):96. Available from: <https://revistamedica.com/revision-bibliografica-trastorno-ansiedad-generalizada/>
102. Montero-Chauca P, Corrales-Vásquez K. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada a través del enfoque cognitivo conductual en adultos jóvenes de 20 a 25 años: una revisión bibliográfica de publicaciones de los años 2010 a 2020 en idioma castellano [Internet]. [Quito]: Universidad Politécnica Salesiana; 2022. Available from: <https://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/22201>
103. Motrico E, Domínguez-Salas S, Rodríguez-Domínguez C, Gómez-Gómez I,

- Rodríguez-Muñoz M, Gómez-Baya D. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Perinatal Depression and Anxiety: A Large Cross-sectional Study in Spain. *Psicothema*. 2022;34(2):200–8.
104. Forrester C. Aplicaciones digitales eficaces en el tratamiento de trastornos de ansiedad en adultos jóvenes. [Buenos Aires]: Pontificia Universidad Católica Argentina; 2022.
 105. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders. *JAMA* [Internet]. 2022;328(24):2431. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2799904>
 106. DeGeorge KC, Grover M, Streeter GS. Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2022 Aug;106(2):157–64.
 107. Zhang W, Du Y, Yang X, Wang E, Fang J, Liu Z, et al. Comparative efficacy of face-to-face and internet-based cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: A meta-analysis of randomized controlled trial. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2022.832167/full>
 108. Newman MG, Basterfield C, Erickson TM, Caulley E, Przeworski A, Llera SJ. Psychotherapeutic treatments for generalized anxiety disorder: cognitive and behavioral therapies, enhancement strategies, and emerging efforts. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2022;22(9):751–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36107159>
 109. Ramos-Fonseca K, Venegas-Mera B. Intervenciones de enfermería en adolescentes con alteraciones psicológicas durante la pandemia {Covid}–19. *Horizontes de Enfermería* [Internet]. 2022;(12):68–82. Available from: <https://revistasdigitales.upec.edu.ec/index.php/enfermeria/article/view/1172>
 110. Rodríguez-Gonzales A, Zárate-Villarroe SG, Bastida-Codina A. Biodiversidad bacteriana presente en suelos contaminados con hidrocarburos para realizar biorremediación. *Rev Ciencias Ambient*. 2022;56(1):178–208.
 111. Loayza-Acuña M, Muñoz-Tello C. Ansiedad y su relación con la depresión en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Centro de Salud de Andahuaylas 2021. [Andahuaylas]: Unversidad Tecnológica de los Andes; 2022.
 112. Izurieta-Brito D, Poveda-Ríos S, Naranjo-Hidalgo T, Moreno-Montero E. Trastorno

- de ansiedad generalizada y estrés académico en estudiantes universitarios ecuatorianos durante la pandemia COVID-19. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022;85(2):86–94. Available from: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/4226>
113. Alli SR, Gorbovskaia I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 19;23(9):4494. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4494>
 114. Eriksson A. Can Probiotics Reduce Anxiety Symptoms? The Gut-Brain Axis And Well-Being. [Internet]. [Skövde]: University of Skövde; 2022. Available from: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1689294/FULLTEXT01.pdf>
 115. Szuhany KL, Adhikari S, Chen A, Lubin RE, Jennings E, Rassaby M, et al. Impact of preference for yoga or cognitive behavioral therapy in patients with generalized anxiety disorder on treatment outcomes and engagement. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2022 Sep;153:109–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395622003739>
 116. Gallo AT, Addis S, Martyn V, Ramanathan H, Wilkerson GK, Hood SD, et al. Long-Term Management of Generalised Anxiety Disorder with Low-Dose Continuous Infusions of Flumazenil: A Case Series. *Behav Sci (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2022 Nov 2;12(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36354407>
 117. Zanardi R, Carminati M, Fazio V, Maccario M, Verri G, Colombo C. Add-On Treatment with *Passiflora incarnata* L., herba, during Benzodiazepine Tapering in Patients with Depression and Anxiety: A Real-World Study. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 Mar 10;16(3):426. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/3/426>
 118. Fu Y, Ji JL, Shi SX, Zhang HY, Lin GZ, Zhang YL, et al. Early outcomes, associated factors and predictive values of clinical outcomes of tandospirone in generalized anxiety disorder: a post-hoc analysis of a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2023 Apr;39(4):597–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36842964>

119. Borges-Vieira JG, Cardoso CKS. Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving depressive and anxiety disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2023 Mar;26(3):187–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35156551>
120. Forth E, Buehner B, Storer A, Sgarbossa C, Milev R, Chinna Meyyappan A. Systematic review of probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2023;17:1111349. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36844651>
121. Gallo AT, Addis S, Martyn V, Ramanathan H, Wilkerson GK, Bennett KS, et al. The role of flumazenil in generalised anxiety disorder: a pilot naturalistic open-label study with a focus on treatment resistance. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2023;13:20451253231156400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36937113>
122. Lee HJ, Stein MB. Update on treatments for anxiety-related disorders. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2023 Mar 1;36(2):140–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36480651>
123. Byrne GJ. Interventions for generalized anxiety disorder. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2023 Mar 1;36(2):134–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36705012>
124. Ansari F, Neshat M, Pourjafar H, Jafari SM, Samakkhah SA, Mirzakhani E. The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Front Nutr* [Internet]. 2023 Jul 26;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2023.1173660/full>
125. Kamat D, Al-Ajlouni YA, Hall RCW. The Therapeutic Impact of Plant-Based and Nutritional Supplements on Anxiety, Depressive Symptoms and Sleep Quality among Adults and Elderly: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 Mar 15;20(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36982079>
126. Maia MA, Jurcevic JD, Malheiros A, Cazarin CA, Dalmagro AP, do Espírito Santo C, et al. Neuropharmacology Potential of the Hydroalcoholic Extract from the Leaves of *Piper cernuum*: Anxiolytic, Hypnotic, and Antidepressant-Like Effects. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2023;2023:1183809. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37078066>

127. Bados-López A. Trastorno de ansiedad generalizada: naturaleza, evaluación y tratamiento (2015). Univ Barcelona [Internet]. 2015;1–149. Available from: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/65621>
128. Venegas Rivera MC, Psicólogo. El trastorno de ansiedad generalizada en adolescentes. Univ la Sabana. 2012;56(3):1–2.
129. Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio epidemiológico de Salud Mental en Hospitales Regionales 2015. An Salud Ment. 2019;35(1):1–258.
130. OMS. Carga mundial de trastornos mentales y necesidad de que el sector de la salud y el sector social respondan de modo integral. 2011;1–6.
131. García-Vera M, Sanz-Fernández J. Tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad en niños y adolescentes : de la investigación a la consulta. Madrid: Ediciones Pirámide; 2016.
132. APA. APA Diccionario conciso de Psicología. Manual Moderno. Sonora, México; 2010. 1379 p.
133. Hernández J. Impacto de la COVID-19 sobre la salud mental de las personas. Salud Ment. 2020;24(3).
134. Francia G. Diferencia entre ansiedad y miedo [Internet]. Psicología Online. 2022 [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.psicologia-online.com/diferencia-entre-ansiedad-y-miedo-6314.html>
135. Sánchez Y. Nivel de ansiedad de las enfermeras de emergencia y trauma del Hospital Víctor Ramos Guardia. Universidad Autónoma de ICA; 2015.
136. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA; 2013. 438 p.
137. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de trastornos Mentales (DSM-5). 5th ed. España: Ed. Arlington VA; 2014. 998 p.
138. Sánchez E, Velecela G, Jácome A. Diagnóstico de preeclampsia e identificación de factores de riesgo. Rev Cuatrimest “Conecta Lib. 2018;2(3):43–52.
139. Vila J, Muñoz MA, Perakakis P, Delgado LC, Figueroa M, Mohamed S. La dinámica del miedo: la cascada defensiva. Escritos Psicol - Psychol Writings.

- 2009;3(1):37–42.
140. Urgente24. Salud Mental. Covid prolongado: Revelan cómo afecta al sistema nervioso. Urgente24.com. Buenos Aires; 2023.
 141. Blanchard RJ, Blanchard DC. Attack and defense in rodents as ethoexperimental models for the study of emotion. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 1989;13:S3--S14. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/027858468990105X>
 142. Fanselow MS. Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychon Bull \& Rev* [Internet]. 1994;1(4):429–38. Available from:
<http://link.springer.com/10.3758/BF03210947>
 143. Lang PJ, Davis M, Öhman A. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord* [Internet]. 2000;61(3):137–59. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032700003438>
 144. Velázquez-Díaz M, Martínez-Medina M, Martínez-Pérez M, Padrós-Blázquez F. Modelos explicativos del Trastorno por ansiedad generalizada y de la preocupación patológica. *Rev Psicol GEPU*. 2016;7(2):156–67.
 145. Santiago-Gómez G. Caso de una paciente con Ansiedad Generalizada a través de la telepsicología. [Madrid]: Universidad Europea de Madrid; 2022.
 146. Borza L. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2017;19(2):203–8. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2017.19.2/lborza>
 147. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry. 11ava ed. Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock PR, editor. Wolters Kluwer; 2015. 1472 p.
 148. Pacheco P. B, Ventura W. T. Trastorno de ansiedad por separación. *Rev Chil Pediatr*. 2009;80(2):109–19.
 149. Herlyn S. Bases biológicas de la ansiedad. [Internet]. *Psiquiatría biológica*. Argentina; 2015. Available from:
http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/616_psicofarmacologia/material/bases_biologicas_ansiedad1.pdf

150. Aguilar-Cordero MJ, Sánchez-López AM, Mur-Villar N, García-García I, Rodríguez-López MA, Ortegon-Piñero A, et al. Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2014;29(5):960–8.
151. Hammer GD, McPhee SJ. Fisiopatología de la enfermedad: Una Introducción a La Medicina Clínica. 8va ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2015. 757 p.
152. Salvat-Pujol N. Actividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y rendimiento cognitivo en el anciano. {El} papel del estado de remisión de la depresión mayor. *Inf psiquiatr [Internet]*. 2019;(235):23–30. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-183982>
153. Fernández Tresguerres Hernández J. Fisiología humana. Fernández-Tresguerres, editor. México: Mc Graw Hill; 2020.
154. Toro CA, Sierra GL. Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Med Lab [Internet]*. 2009;15(5–6):211–32. Available from: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/421/390>
155. Caba M, Valdez P. Ritmos circadianos : de la célula al ser humano. Xalapa: Universidad Veracruzana; 2015.
156. NIH. Ritmos circadianos [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/circadian-rhythms-spanish.aspx>
157. Traskman-Bendz L, Asberg M, Nordstrom P, Stanley M. Biochemical aspects of suicidal behavior. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet]*. 1989;13:S35--S44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0278584689901085>
158. Goddard A, Charne D, Charney D. Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(2):4–11.
159. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci [Internet]*. 2012;13(11):769–87. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn3339>
160. Arnsten AFT, Raskind MA, Taylor FB, Connor DF. The effects of stress exposure on prefrontal cortex: {Translating} basic research into successful treatments for

- post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2015;1:89–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352289514000101>
161. Cohen H, Kozlovsky N, Matar M, Zohar J, Kaplan Z. Distinctive hippocampal and amygdalar cytoarchitectural changes underlie specific patterns of behavioral disruption following stress exposure in an animal model of {PTSD}. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12).
 162. MacQueen G, Surette M, Moayyedi P. The gut microbiota and psychiatric illness. *J Psychiatry \& Neurosci* [Internet]. 2017;42(2):75–7. Available from: <http://www.jpn.ca/lookup/doi/10.1503/jpn.170028>
 163. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. *Rev Discapacidad, Clínica y Neurociencias*. 2017;4(2):52.
 164. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Rev Cuba Pediatría* [Internet]. 2020;92(2). Available from: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1063>
 165. Gómez Eguílaz M, Ramón Trapero JL, Pérez Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* [Internet]. 2019;68(03):111. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
 166. Vergara-Alvira MS, Ahumada-Ossa LM, Poveda-Espinosa E. Estrés, depresión, ansiedad y el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable. *Rev colomb gastroentero* [Internet]. 2022;37(4):369–82. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1423833>
 167. Wong M, Inserra A, Lewis M, Mastronardi C, Leong L, Choo J, et al. La señalización del inflammasoma afecta el comportamiento similar a la ansiedad y la depresión y la composición del microbioma intestinal [Internet]. 2016. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/27090302/>
 168. Valenzuela M. Modelo de diátesis-estrés [Internet]. *Teorías Psicológicas*. 2020 [cited 2023 Mar 15]. Available from: <https://psicologosenlinea.net/2626-modelo-de-diatesis-estres.html>
 169. Beck A, Emery G. *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*. New York.: Harper Collins Publishers; 1985. 343 p.

170. Barlow DH, Durand VM. Psicología anormal: un enfoque integral. México, D.C.: Paraninfo; 2001.
171. Kendler KS. A Prehistory of the Diathesis-Stress Model: Predisposing and Exciting Causes of Insanity in the 19th Century. *Am J Psychiatry*. 2020 Jul;177(7):576–88.
172. Hoisington AJ, Brenner LA, Kinney KA, Postolache TT, Lowry CA. The microbiome of the built environment and mental health. *Microbiome* [Internet]. 2015;3(1):60. Available from: <http://www.microbiomejournal.com/content/3/1/60>
173. Jurado-González FJ. Teoría de {Redes} y trastornos emocionales: un modelo explicativo para la evaluación y diagnóstico. [Córdoba]: Universidad de Córdoba; 2022.
174. Martínez M, González M, Cano R, Caniego R, Lara R MR. Estrategias en la retirada de benzodiazepinas: Otras alternativas. *Bol Farmacoter Castilla la Mancha*. 2012;XIII(Tabla 1):1–8.
175. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;6(6). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001026.pub2>
176. Coryell W. Tratamiento farmacológico para la depresión [Internet]. *Manual MSD*. 2021 [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-ve/hogar/multimedia/table/fármacos-utilizados-para-el-tratamiento-de-los-trastornos-de-ansiedad>
177. Ramón CJ, Simón P, Bárbara D, Fernández L, Ii R. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *Medisan* [Internet]. 2017;21(3):334. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n3/san14203.pdf>
178. Cabezas Rodríguez PA. Efectos centrales y periféricos de la administración crónica del agonista cannabinoide win 55,212-2, y su utilización en algunas alteraciones producidas por el cisplatino en rata. [Alcorcón]: Universidad Rey Juan Carlos; 2010.
179. Corcoran L, Roche M, Finn DP. The Role of the Brain's Endocannabinoid System in Pain and Its Modulation by Stress. *Rev Neurobiol*. 2015;(125):203–55.
180. Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2015;63(3):501–10.

Available from:

<http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/47460>

181. Bonnin Bioslada A. Efectos de la exposición perinatal a {THC} sobre el desarrollo fetal y neonatal de las neuronas catecolaminérgicas. [Madrid]: Univerisdad Complutense de Madrid; 1995.
182. Carrillo Esper R, Antonio M, Escamilla G, Guadalupe M, Rodríguez R, Carlos Y, et al. Caso clínico síndrome serotoninérgico. Rev la Fac Med la UNAM. 2011;54(2°):46–56.
183. Zambrano Urbano JL, Ocampo Chaparro JM, Lerma Flórez E, Casanova ME. Síndrome serotoninérgico como reacción adversa infrecuente ante la sinergia entre {Linezolid} y {Fentanilo}: presentación de caso. Rev Médicas UIS [Internet]. 2020;33(3). Available from: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/11826>
184. Cortés HM, Rueda AV. Síndrome Srotoninergico. Med UNAB. 2004;7(20):144–50.
185. Corazón Villanueva J. Universidad de Sevilla Facultad de Farmacia. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2020.
186. Viedma-del Jesús MI. Mecanismos psicofisiológicos de la ansiedad patológica: implicaciones clínicas. [Granada]: Universidad de Granada; 2008.
187. García Contreras I. Efectividad y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2021.
188. Lambour J, Naranjo-Gomez M, Piechaczyk M, Pelegrin M. Converting monoclonal antibody-based immunotherapies from passive to active: bringing immune complexes into play. Emerg Microbes \& Infect [Internet]. 2016;5(1):1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/emi.2016.97>
189. Mourenza-González L. Passiflora en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. [Madrid]: Universidad Complutense; 2017.
190. Jawna-Zboińska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, Piechal A, et al. Passiflora incarnata L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. Phyther Res. 2016 May;30(5):781–9.
191. Gaunt RE, Pickett AM, Reinert G. Chi-square approximation by Stein's method

- with application to Pearson's statistic. *Ann Appl Probab.* 2017;27(2):720–56.
192. Vega-Escribano S. Aspectos nutricionales de la depresión: revisión sistemática. [Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2017.
 193. Carrero Roig JJ. Ácidos grasos omega 3, oleico y vitaminas B6, B9 y E: influencia sobre los marcadores de riesgo cardiovascular en sujetos sanos, con dislipemia moderada y con enfermedad vascular periférica. [Granada]: Universidad de Granada; 2005.
 194. Labra Martínez J. Influencia de las vitaminas del grupo {B} en la función cognitiva. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
 195. Aldás Morales XI. Relación de los niveles de las vitaminas B3 y B6 Con la depresión y la ansiedad en el adulto joven universitario de la ciudad de Ambato. [Riobamba]: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2021.
 196. Malavera M, Silva F, García R, Rueda L, Carrillo S. Artículo de revisión. Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcraneal en neuropsiquiatría. *Rev Col Psiquitría* [Internet]. 2014;43(1):32–9. Available from: www.elsevier.es/rcp
 197. Ronzoni-Blázquez G. Corteza prefrontal, amígdala y estrés: estudio de la noradrenalina, corticosterona y memoria aversiva en la rata. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
 198. Vázquez-Borsetti PE. Proyecciones de la corteza prefrontal a los núcleos monoaminérgicos del mesencéfalo: vías y receptores implicados. [Barcelona]: Universidad de Barcelona; 2008.
 199. Cirillo P, Gold A, Nardi A, Ornelas A, Nierenberg A, Camprodón J. GGGG+Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2019;9(6):1284.
 200. Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, Ornelas AC, Nierenberg AA, Camprodón J, et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* [Internet]. 2019;9(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1284>
 201. Lee J, Blumberger D, Fitzgerald P, Daskalakis Z, Levinson A. The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review. *Curr*

- Pharm Des [Internet]. 2012;18(36):5846–52. Available from:
<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=18&issue=36&spage=5846>
202. Cabezas-Heredia E, Herrera-Chávez R, Ricaurte-Ortiz P, Novillo Yahuarshungo C. Depresión, Ansiedad, estrés en estudiantes y docentes: Análisis a partir del Covid 19. *Rev Venez Gerenc.* 2021;26(94).
 203. Etchebarne I, Santiago J, Roussos A. El abordaje clínico de la preocupación en el trastorno de ansiedad generalizada por parte de terapeutas cognitivo conductuales de Buenos Aires. *Anu Anxi* [Internet]. 2016;22(70):6–20. Available from:
<https://www.researchgate.net/publication/310819842>
 204. Gálvez-Murillo O, Pérez-García G, Márquez-Echegaray R, Gálvez-García P, Arellano-Chávez N. Estudio comparativo: trastorno de ansiedad generalizado (TAG) y preocupación en estudiantes de la Universidad Autónoma de Zacatecas. *Integr Académica en Psicol.* 2019;7(19):85–96.
 205. Olthuis J V, Watt MC, Bailey K, Hayden JA, Stewart SH. Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar;3(3):CD011565.
 206. Brenes GA, Danhauer SC, Lyles MF, Anderson A, Miller ME. Long-Term Effects of Telephone-Delivered Psychotherapy for Late-Life GAD. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017 Nov;25(11):1249–57.
 207. Rodríguez-Ceberio M, Daverio R, Díaz-Videla M, Agostinelli J, Cócola F, Benedicto M, et al. Estados emocionales y recursos utilizados por los terapeutas argentinos en contexto de cuarentena por COVID-19. *Rev e Investig del Dep Humanidades y Ciencias Soc* [Internet]. 2021;(20):61–82. Available from:
<https://www.redalyc.org/journal/5819/581969139004/html/>
 208. Carmona YZ. Mindfulness en la mitigación del trastorno de ansiedad generalizada en cuatro jóvenes de La Unión. [Internet]. [Roldanillo, Valle de Cauca]: Universidad Antonio Nariño; 2021. Available from:
http://repositorio.uan.edu.co/bitstream/123456789/4541/1/2021_YennyZuleyCarmona.pdf

209. rumiNews. Bases fisiológicas del estrés [Internet]. Rumiantes el portal de rumiNews. Revista rumiNews; 2021 [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://rumiantes.com/bases-fisiologicas-del-estres/>
210. Neurología.com [Internet]. Neurologia.com. [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2018223>
211. Imaios.com. [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.imaios.com/br/e-Anatomy/Torax-Abdome-Pelve/Sistema-digestorio-Ilustracoes>
212. Castell A. SINTOMAS DE PERFORACIÓN INTESTINAL [Internet]. Barcelona Alternativa. angeles@castell; 2017 [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://barcelonalternativa.es/sintomas-de-perforacion-intestinal/>
213. Biocodex Microbiota Institute. La microbiota intestinal y los trastornos relacionados con el estrés [Internet] [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/la-microbiota-intestinal-y-los-trastornos-relacionados-con-el-estres>
214. Erazo R. Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2020 [citado el 6 de octubre de 2023];31(2):188–96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-depresion-e-inflamacion-una-relacion-S0716864020300225>
215. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. Rev Psiquiatr Salud Ment [Internet]. 2018 [citado el 6 de octubre de 2023];11(2):115–24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-286-articulo-psiconeuroinmunologia-los-trastornos-mentales-S1888989117301003>
216. Wordpress.com. [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://clasesparticularesdebioquimica.files.wordpress.com/2018/08/sinapsis-ii.pdf>

217. Researchgate.net. [citado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-the-major-endocannabinoids-and-phytocannabinoids-The_fig1_357389521
218. CBD Choice.What is the endocannabinoid system? [Internet]. [citado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://cbdchoice.com/what-is-the-endocannabinoid-system/>
219. Blogname . Sistema endocannabinoide ¿Qué es y cómo funciona? [Internet]. Mundo Entrenamiento.; 1970 [citado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://mundoentrenamiento.com/sistema-endocannabinoide/>
220. Receptores de serotonina (5-hidroxi-triptamina) - info-farmacia [Internet]. Google.com. [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://sites.google.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/bioquimica/receptores-de-serotonina-5-hidroxi-triptamina?overridemobile=true>
221. Blanco-Suárez E. La felicidad viene de dentro [Internet]. NeuWrite San Diego. 2016 [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://neuwritesd.org/en-espanol/la-felicidad-viene-de-dentro/>
222. Sumpter L, Doménech C. Cómo interactúa la marihuana con los antidepresivos [Internet]. Royal Queen Seeds. [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.royalqueenseeds.es/blog-como-interactua-la-marihuana-con-los-tratamientos-de-salud-mental-n751>
223. Montseny F. Agomelatina [Internet]. Kibbutz Psicología. Kibbutz-Psicología; 2021 [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://kibbutzpsicologia.com/agomelatina/>
224. Cromos F. ¿Qué es la Estimulación Magnética Transcraneal y cómo funciona? [Internet]. Fundacioncromos.org. [citado el 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.fundacioncromos.org/sindrome-de-turner-guia-argentina-2/>
225. Mentessabiertaspsicologia.com.La teoría del triple sistema de respuesta de la ansiedad de Lang - Psicólogos a tu alcance en Madrid Capital - Mentess Abiertas Psicología [Internet]. [citado el 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.mentessabiertaspsicologia.com/blog-psicologia/blog-psicologia/la->

teoria-del-triple-sistema-de-respuesta-de-la-ansiedad-de-lang

226. De Brouwer E. M^a Ángeles Ruiz Marta Isabel Díaz Arabella Villalobos [Internet]. Com.mx. [citado el 21 de marzo de 2024]. Disponible en:
<https://capacpsico.com.mx/wp-content/uploads/2021/06/Manual-de-t%C3%A9cnicas-de-intervenci%C3%B3n-cognitiva-conductuales.pdf>
227. Cognitivas SP. David A. Clark Aaron T. Beck [Internet]. Srmcursos.com. [citado el 21 de marzo de 2024]. Disponible en:
https://www.srmcursos.com/archivos/arch_5847348cec977.pdf

