

Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática

Raquel Langarita-Llorente, Patricia Gracia-García

Introducción. Los síntomas cognitivos en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión mayor se han estudiado y definido ampliamente; sin embargo, a pesar de las frecuentes quejas cognitivas en los pacientes con trastornos de ansiedad, sus hallazgos neuropsicológicos son menos consistentes en la literatura científica.

Pacientes y métodos. Se realiza una revisión sistemática de los estudios controlados que evalúan alteraciones neuropsicológicas en adultos con diagnóstico clínico de trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Finalmente se seleccionaron 40 artículos para esta revisión sistemática, que en total comprendían una muestra de 1.098 pacientes con TAG.

Resultados. Los estudios revisados sugieren que los sujetos con TAG tienen peor rendimiento que los controles en los siguientes dominios cognitivos: atención compleja (atención selectiva), funciones ejecutivas (memoria de trabajo, inhibición cognitiva, toma de decisiones) y cognición social (identificación y procesamiento de las emociones, sesgo atribucional). Los resultados más consistentes señalan la influencia de estímulos emocionales (sobre todo los estímulos de carácter amenazante o ansiógeno) en el rendimiento en tareas de atención, memoria de trabajo e inhibición cognitiva.

Conclusiones. En nuestro conocimiento, no existen revisiones sistemáticas previas que definan el perfil neuropsicológico en el TAG. Dada la repercusión clínica y funcional de los síntomas cognitivos en estos pacientes, se necesitan futuros trabajos que incluyan muestras más amplias de pacientes y controlen posibles variables de confusión, como el tratamiento farmacológico y la comorbilidad depresiva, así como el desarrollo de instrumentos específicos de evaluación y el estudio del eventual efecto del tratamiento sobre estos síntomas.

Palabras clave. Atención. Funciones ejecutivas. Inteligencia emocional. Memoria. Neuropsicología. Trastorno de ansiedad generalizada.

Introducción

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se encuentra clasificado dentro de los trastornos de ansiedad según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5), de la American Psychiatric Association [1]. Sus manifestaciones clínicas principales son un estado de anticipación aprensiva y dificultad para controlar la preocupación [1]. Uno de los posibles síntomas asociados es la dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco [1].

En la práctica clínica, los pacientes con TAG manifiestan frecuentemente quejas cognitivas y una falta de confianza respecto a su rendimiento cognitivo, que a menudo interfiere con su funcionalidad a nivel ocupacional. En este sentido, un estudio realizado en una muestra de pacientes de baja laboral por enfermedad [2] encontró correlación significativa entre los síntomas de ansiedad y las quejas subjetivas de memoria. Asimismo, un reciente meta-análisis que evalúa una posible disfunción en la me-

ta-cognición en una amplia muestra de pacientes con trastornos de ansiedad [3] muestra que tienen una disminución de la confianza en sus funciones cognitivas y mayor autoconciencia respecto a ellas.

Los síntomas cognitivos en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia están ampliamente definidos en la literatura científica, incluso se han desarrollado baterías neuropsicológicas específicas para su evaluación [4]. Actualmente existe también consenso respecto a la afectación cognitiva en pacientes con trastorno bipolar, incluso en ausencia de descompensación afectiva [5]. La presencia de disfunción cognitiva en el caso de la depresión mayor, especialmente en ancianos, se ha descrito incluso en la literatura clásica, apareciendo el término 'demencia melancólica' en un texto clínico del siglo XIX y el posteriormente popularizado término de 'pseudodemencia depresiva' [6]. Sin embargo, los síntomas cognitivos en los trastornos de ansiedad están menos definidos, dado que los hallazgos neuropsicológicos en estos trastornos son menos consistentes en la bibliografía.

Facultad de Medicina; Universidad de Zaragoza (R. Langarita-Llorente, P. Gracia-García). Servicio de Psiquiatría; Hospital Universitario Miguel Servet (P. Gracia-García). Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dra. Patricia Gracia García. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. E- 50009 Zaragoza.

E-mail:

pgraciag@salud.aragon.es

Conflictos de interés:

P.G.G. ha recibido en los últimos tres años honorarios de Janssen y Servier, y el pago de gastos de viaje y suscripción para acudir a reuniones científicas por parte de Esteve, Servier y Pfizer. Declara, no obstante, independencia de estos honorarios y ayudas con el contenido de este trabajo. Ninguna de las empresas farmacéuticas ha intervenido en modo alguno en su desarrollo. R.L.L. declara la inexistencia de conflictos de interés.

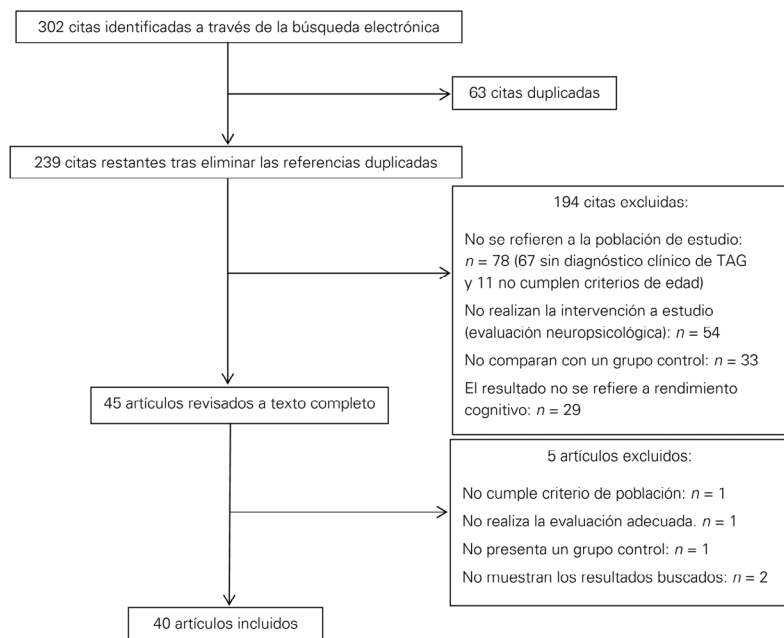
Aceptado tras revisión externa:

08.03.19.

Cómo citar este artículo:

Langarita-Llorente R, Gracia-García P. Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática. *Rev Neurol* 2019; 69: 59-67. doi: 10.33588/rn.6902.2018371.

© 2019 Revista de Neurología

Figura. Procedimiento de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

El estudio y el abordaje de los síntomas cognitivos en sujetos con TAG resulta de interés por la probable repercusión que tienen sobre la adaptación funcional del sujeto, sobre todo teniendo en cuenta el carácter relativamente persistente y crónico de los síntomas en el TAG [1].

Para permitir una mejor definición de los síntomas cognitivos en el TAG, realizamos una revisión sistemática de los estudios relacionados con el funcionamiento neuropsicológico en los diferentes dominios cognitivos en sujetos adultos con diagnóstico de TAG. La revisión sistemática siguió las directrices PRISMA [7].

Pacientes y métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante dos bases de datos: Medline y Embase. Los términos introducidos para la realización de la búsqueda fueron: *'anxiety disorders' AND 'generalized anxiety disorder' AND* [cada uno de los dominios cognitivos definidos en el DSM-5, en búsquedas consecutivas: *'attention', 'executive function', 'memory', 'emotional intelligence', 'language', 'perception', 'psychomotor performance'*]. Establecimos límites para la edad, incluyendo estudios en humanos de 19 a 64

años. La búsqueda ofreció 302 citas bibliográficas; 63 se eliminaron por estar duplicadas, por lo que resultó un total de 239 artículos, cuyos resúmenes fueron evaluados por dos revisores de forma independiente. Se seleccionaron los estudios centrados en una muestra de pacientes adultos con diagnóstico clínico de TAG que realizasen evaluación mediante un test neuropsicológico de cualquiera de los dominios cognitivos y que comparasen sus resultados con un grupo control sano. Revisamos los 45 artículos resultantes a texto completo y descartamos cinco por no cumplir los criterios de inclusión descritos (Figura).

Finalmente se seleccionaron 40 artículos para esta revisión, que en total comprendían una muestra de 1.098 pacientes con TAG. Los sujetos cumplían los criterios del DSM-III/IV de TAG (sólo un estudio incluye 35 sujetos basándose en una escala sintomática para el diagnóstico [8], y precisa que dos tercios de los sujetos cumplen además los criterios del DSM-IV).

En el diseño de la revisión sistemática realizamos una tabulación descriptiva de los resultados de los estudios individualmente. Para cada estudio identificamos las habilidades cognitivas evaluadas, el test neuropsicológico empleado, la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al grupo control en los resultados del test y su sentido. Identificamos además si el estudio evaluaba y controlaba los análisis atendiendo a la sintomatología depresiva y al uso de psicofármacos.

Resultados

Con el fin de describir el perfil neuropsicológico de los sujetos con TAG según la bibliografía revisada, organizaremos los resultados de forma independiente para cada uno de los dominios cognitivos definidos en el DSM-5. [1] La tabla muestra un resumen de los resultados.

Atención compleja

Los resultados de los estudios revisados sugieren un déficit de atención selectiva, es decir, en la capacidad para mantener la atención a pesar de estímulos externos y factores de distracción, con menor precisión en la detección de estímulos diana en los sujetos con TAG respecto a los controles [9-11]. Algunos estudios encuentran un sesgo atencional en sujetos con TAG, con tendencia a fijar su atención en estímulos de contenido emocional o amenazante [12,13], aunque otros no encuentran diferencias

Tabla. Resumen de los resultados de los estudios revisados.

	Diferencias significativas en TAG frente a control	Sin diferencias significativas en TAG frente a control	
Atención compleja	Déficit de atención selectiva [9-11]	–	
	Sesgo atencional hacia estímulos amenazantes [12,13]	Sin sesgo atencional [14,15]	
	Distracción con estímulos amenazantes [15-18]	–	
Memoria	Déficit de memoria a corto plazo [19], déficit de memoria diferida visual (TAGf) [11]	–	
	Sesgo de memoria a favor de palabras relacionadas con ansiedad [20]	Sin sesgo de memoria en tareas de reconocimiento [21] o aprendizaje incidental [22]	
Funciones visuoperceptivas	–	Sin diferencias con los controles [11,23]	
Funciones ejecutivas	Déficit de flexibilidad cognitiva (WCST) [11,24]	Mayor flexibilidad cognitiva en condiciones de estrés [9]	Sin diferencias con los controles (WCST) [25]
	Dificultad de aprendizaje por error [25]	Mayor sensibilidad al aprendizaje por error [26]	–
	Déficit de predicción del error en la toma de decisiones [27,28]	–	–
	Déficit de memoria de trabajo verbal (<i>n-back</i>) [29-31] y visual (figura compleja de Rey) [9]; empeora con distractores amenazantes [32-34]	–	Sin diferencias con controles en algunas tareas de memoria de trabajo verbal (dígitos) o visual (cubos de Corsi) [11]
	–	–	Sin diferencias con los controles en las tareas de inhibición de conducta [8,35]
	Déficit de inhibición cognitiva en el test de Stroop [8], en el test de Stroop emocional [22,36-38] y en las tareas de conflicto emocional [17,39]	–	Sin diferencias con los controles en las tareas no verbales de inhibición cognitiva [35]. Sin diferencias con los controles en el test de Stroop emocional [9]
	Dificultad para identificar emociones faciales [40]	–	–
Cognición social	Teoría de la mente: déficit en juicios emocionales y de estados positivos [42]	Teoría de la mente: ventaja en juicios racionales y de estados negativos [41,42]	–
	Déficit de reconocimiento y procesamiento de sus propias emociones [43-46]	–	–
	Sesgo atribucional: generalización de atributos negativos [47]	–	–

TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TAGf: grupo de pacientes con TAG en tratamiento farmacológico; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*.

significativas con los controles [14,15]. Sin embargo, el hallazgo más repetido y consistente entre los diferentes estudios es que los sujetos con TAG tienen menor precisión o mayor tiempo de reacción en la detección de estímulos diana en presencia de estímulos distractores de valencia amenazante [15-18]; algunos estudios han constatado que estas diferencias se atenúan [17] o desaparecen [18] con tratamiento psicoterapéutico.

Memoria

Un estudio ruso, que evalúa una muestra de 32 pacientes con TAG, describe un deterioro de la memoria a corto plazo respecto a los controles [19], pero en este caso no pudimos obtener el artículo completo por estar publicado en el idioma local, con lo que no tenemos datos respecto al método y el procedimiento de evaluación.

La mayoría de los estudios que evalúan la función de memoria en sujetos con TAG introduce variables de tipo emocional, con resultados inconsistentes: Friedman et al [20] encuentran en dos muestras independientes de pacientes con TAG que presentan un sesgo de memoria respecto a los controles, con tendencia al recuerdo de palabras relacionadas con la ansiedad; sin embargo, los resultados de los estudios de Becker et al [21] y Azais et al [22], en tareas de reconocimiento y aprendizaje incidental (el sujeto tiene que imaginar la palabra expuesta durante la fase de aprendizaje), respectivamente, no encuentran diferencias significativas, independientemente de la valencia de las palabras.

En cuanto a la memoria visual, Tempesta et al [11] encuentran un bajo rendimiento en la tarea de reproducción diferida en el test de la figura compleja de Rey-Osterrieth, pero las diferencias con respecto a los controles son sólo significativas para el grupo de pacientes con TAG en tratamiento con fármacos antidepressivos (no así en los que no seguían tratamiento farmacológico).

Funciones visuoperceptivas

Sólo dos estudios de nuestra revisión emplean tareas para la evaluación de funciones visuoespaciales (escaleras de Schröder [23] y *Cognitive Map Test* [11]), sin encontrar diferencias significativas entre sujetos con TAG y controles.

Funciones ejecutivas

Flexibilidad mental o cognitiva

La flexibilidad mental o cognitiva es la capacidad de alternar entre dos conceptos, tareas o reglas de respuesta [1].

La prueba más empleada en la evaluación de la flexibilidad cognitiva en los estudios revisados es el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), que valora la capacidad del sujeto para adaptar su respuesta a los cambios de estrategia de categorización de los objetos que muestran las cartas (por tamaño o color, por forma). Dos estudios [11,24] hallan peor rendimiento y mayor número de errores en el desempeño de esta tarea en los sujetos con TAG con respecto a los controles; otro, sin embargo, no encuentra diferencias significativas entre ambos grupos [25].

En un estudio que utiliza una tarea de *negative priming* [9], en la que el sujeto tiene que prestar atención a un estímulo que previamente aparecía como estímulo distractor, los autores encuentran que, aunque tanto los sujetos con TAG como los controles tienen dificultad para cambiar el foco de

atención hacia el estímulo que previamente tenían que inhibir en un contexto neutro, el rendimiento de los sujetos con TAG mejora en condiciones de estrés o ansiedad.

Retroalimentación o aprendizaje por error

La retroalimentación o aprendizaje por error consiste en la capacidad de utilizar el error para deducir las reglas para resolver un problema. Entre los estudios revisados, encontramos resultados contradictorios en cuanto al desempeño de los pacientes con TAG en estas tareas respecto a los controles: por un lado, Szabo et al [25] encuentran que los pacientes son más lentos que los controles en el cambio de estrategia frente a retroalimentación negativa; sin embargo, otro estudio [26] halla que los pacientes con TAG son más sensibles y responden mejor al aprendizaje por error que los controles.

Toma de decisiones

La toma de decisiones se evalúa mediante tareas que valoran el proceso de decisión ante alternativas diversas, que pueden asociarse a ganancia o pérdida de forma aleatoria. En nuestra revisión, encontramos dos estudios que evalúan la toma de decisiones en sujetos con TAG respecto a los controles [27,28], y ambos hallan mayor número de errores en los sujetos con TAG cuando los estímulos se asocian a pérdida, concluyendo una hipotética alteración en la predicción del error en estos sujetos.

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es la capacidad de retener la información durante un período breve y manipularla. Varios estudios hallan de forma consistente peor rendimiento en una tarea paradigmática de memoria de trabajo (*n-back*) en los sujetos con TAG respecto a los controles [29], diferencias exacerbadas conforme se incrementa la demanda de la tarea [30] o cuando desempeñan la tarea en condiciones de estrés [31]. Tempesta et al [11], sin embargo, no hallan diferencias significativas en otras tareas relacionadas con la memoria de trabajo (dígitos, cubos de Corsi), aunque sí encuentran que los sujetos con TAG tienen peor rendimiento en la tarea de reproducción inmediata en el test de la figura compleja de Rey-Osterrieth. Al igual que en el caso de la atención compleja y la inhibición cognitiva, tres estudios del mismo autor [32-34] encuentran de forma consistente que los sujetos con TAG tienen menor precisión en las tareas de reconocimiento visual y mayor tiempo de reacción respecto a los controles en presencia de estímulos distractores, y las diferencias son estadísticamente significativas.

Inhibición

La inhibición se refiere a la capacidad de escoger una solución más compleja y que requiere más esfuerzo frente a la respuesta o hábito predominante.

- *Inhibición de conducta.* Los estudios que utilizan tareas de inhibición de conducta, en las que el sujeto tiene que inhibir una respuesta de fuerte tendencia (como el paradigma *go/no go*), no encuentran diferencias entre los sujetos con TAG y los controles [8,35].
- *Inhibición cognitiva.* Las tareas más utilizadas para evaluar la inhibición cognitiva son las que siguen el paradigma Stroop, en el que el sujeto tiene que nombrar el color de las letras de una palabra en lugar de leer la propia palabra. El único estudio que utiliza el test de Stroop convencional [8] encuentra que los sujetos con TAG rinden peor que los controles, y una correlación entre el rendimiento de los sujetos y el nivel de ansiedad. Sin embargo, Kalanthroff et al [35], utilizando tareas no verbales de inhibición cognitiva (tarea de interferencia de objetos y tarea de las flechas flanqueadas), no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

La mayoría de los estudios revisados utilizan una variante del test de Stroop que sustituye las palabras del test original por palabras con carga emocional (test de Stroop modificado o emocional). En este caso, y salvo un hallazgo negativo puntual [9], los resultados son más consistentes y los estudios encuentran un efecto de interferencia frente a palabras con carga emocional en los sujetos con TAG [36,37], aunque algunos hallan que este efecto tiene lugar exclusivamente frente a palabras de valencia negativa [38], especialmente frente a palabras ansiógenas de tipo social [22]. El estudio de Mogg et al [38] incluye una intervención mediante terapia cognitivo-conductual en los sujetos de la muestra con TAG, con reducción del efecto de interferencia de las palabras de valencia negativa tras ella y desaparición de las diferencias con los controles.

Siguiendo un paradigma similar, dos estudios utilizan tareas de adaptación al conflicto emocional [17,39], en las que el sujeto debe nombrar la valencia emocional de una expresión facial que aparece junto a una palabra de valencia emocional congruente o incongruente. Ambos estudios encuentran que los pacientes con TAG tienen peor rendimiento que los controles en estas tareas, incrementando su tiempo de respuesta frente a estímulos incongruentes o conflictivos entre sí. Uno de ellos [17] evalúa el efecto de la terapia de regulación emocional en el desempeño de la ta-

rea y concluye que el rendimiento de los sujetos con TAG mejora de forma significativa tras ella.

Cognición social

Las tareas que evalúan este dominio cognitivo consisten en tareas de reconocimiento de emociones, en las que el paciente debe identificar la emoción en imágenes de caras que representan diversas emociones, tanto positivas como negativas, y en tareas que evalúan la teoría de la mente, definida como la capacidad para considerar el estado mental de otra persona (pensamientos, deseos, intenciones) o su experiencia [1].

En relación con la capacidad para identificar emociones faciales, hallamos un único estudio [40] cuyos resultados muestran que los pacientes con TAG son más lentos en la identificación de emociones respecto a los controles, y estas diferencias son significativas para emociones de cualquier valencia, positiva o negativa. En el mismo estudio, la capacidad para identificar emociones en los sujetos con TAG mejoraba con terapia cognitivo-conductual, aunque seguían siendo más lentos que los controles y las diferencias perdían significación estadística.

Los estudios que evalúan la teoría de la mente señalan que los pacientes con TAG son más perceptivos que los controles frente a señales sociales negativas [41] y muestran mayor precisión en el reconocimiento del estado mental del otro en estado de preocupación, sobre todo en razonamientos cognitivos y negativos [42]; sin embargo, los controles realizan juicios más precisos respecto al estado mental del otro en estado de relajación, sobre todo en razonamientos emocionales y positivos [42].

Por último, encontramos algunos estudios referidos a otros componentes de la cognición social. Los estudios referidos a la capacidad de identificación y regulación de las emociones encuentran que los pacientes con TAG tienen mayor dificultad que los controles en la percepción de sus emociones [43-45] y en la regulación de emociones de valencia negativa [43,44,46]. Por otro lado, un estudio que evalúa el sesgo atribucional [47] encuentra que los pacientes con TAG tienen una tendencia a generalizar la asociación de atributos negativos, vinculados en ambos grupos con palabras de valencia negativa a palabras neutras.

Discusión

Atendiendo a los estudios revisados, podemos destacar que hay hallazgos consistentes en la bibliografía

fía a favor de un peor rendimiento cognitivo en los pacientes con TAG en las siguientes funciones: atención selectiva, memoria de trabajo, inhibición cognitiva, toma de decisiones (predicción del error) y cognición social.

Los resultados más consistentes se refieren a la influencia de estímulos emocionales (fundamentalmente amenazantes o ansiógenos) en el rendimiento en tareas de atención, memoria de trabajo e inhibición cognitiva. A su vez, estos resultados son congruentes con los de estudios centrados en tareas de cognición social, que muestran dificultad para la identificación y el procesamiento de las emociones en sujetos con TAG y mayor sensibilidad a los estímulos negativos, con una tendencia a su generalización. La interrelación entre neurocognición (específicamente entre las funciones de atención, memoria y funciones ejecutivas) y cognición social ha sido expuesta en el caso de la esquizofrenia por diversos autores, que proponen diferentes modelos explicativos [48]. La cognición social en otros trastornos psiquiátricos no se ha estudiado con la misma extensión, pero hay un interés creciente en este campo. Un metaanálisis que evalúa la cognición social en sujetos con trastornos de ansiedad concluye que tienden a manifestar sesgos atribucionales, de forma consistente con los resultados de nuestra revisión [49].

Nuestros hallazgos ponen en relieve que las dificultades cognitivas en los sujetos con TAG no se limitan a la dificultad de concentración definida como posible síntoma asociado en los criterios diagnósticos estandarizados [1], puesto que los síntomas definidos como nucleares en este trastorno (estado de anticipación aprensiva y dificultad para controlar la preocupación) [1] parecen interferir en el desempeño de diversas tareas cognitivas.

En nuestro conocimiento, ningún estudio ha realizado previamente una revisión sistemática de los estudios que evalúan el rendimiento cognitivo en el TAG, pero existen revisiones que estudian los síntomas cognitivos en otros trastornos del espectro ansioso. En el trastorno obsesivo compulsivo se ha descrito un déficit de atención selectiva, problemas en la inhibición de respuesta y en la capacidad para generar estrategias de planificación, con déficit de memoria probablemente secundario [50]. En el caso del trastorno obsesivo compulsivo, los problemas de control atencional parecen independientes del estado de preocupación [51], y los problemas en la inhibición de respuesta se manifiestan de forma reiterada en pruebas sin componente emocional (Stroop convencional) [50]. Tanto el TAG como el trastorno obsesivo compulsivo se caracterizan por

un exceso de pensamientos de valencia negativa, que se ha relacionado con una hiperactividad del circuito corticotalamoestriado de la corteza prefrontal dorsolateral [52]. En el caso del trastorno de pánico, los hallazgos más repetidos son un déficit en tareas de memoria y un sesgo atencional frente a información relacionada con el trastorno (por ejemplo, palabras que identifican con síntomas físicos asociados a las crisis, estímulos amenazantes...) [53]. Tanto el TAG como el trastorno de pánico se caracterizan por síntomas de ansiedad y la emoción del miedo, que se han relacionado con una hiperactividad de la amígdala, la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal [52]. De forma consistente con estas hipótesis, estudios de neuroimagen funcional han encontrado que los sujetos con TAG muestran mayor actividad que los controles en la corteza prefrontal ventral y lateral y en el surco precentral frente a palabras inductoras de ansiedad, pero actividades bajas en el hipocampo, el surco cingulado medio, el putamen y la cabeza del caudado [33]. Sin embargo, cuando se les somete a una tarea de memoria de trabajo en presencia de distractores emocionales, los pacientes con TAG muestran respecto a los controles un patrón de activación cerebral inverso: hiperactividad del hipocampo e hipoactividad en la corteza prefrontal dorsolateral, en los surcos parietal y occipital superiores, y en el surco precentral, con una correlación positiva con las *ratios* de actividad colinérgica en la espectrometría [34].

Los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo también muestran alteraciones en la función frontoparietal cuando se exponen a una tarea de memoria de trabajo, crecientes conforme aumenta la dificultad de la tarea. En este caso muestran una hiperactividad de la corteza frontal lateral y de la corteza parietal medial izquierdas respecto a los controles, así como una hiperconectividad entre los lóbulos frontales y la amígdala durante el desempeño de la tarea. Los autores sugieren por ello que la actividad límbica interfiere con la eficiencia neural de la red frontoparietal [54]. Asimismo, la hiperactividad e hiperconectividad de las regiones límbicas en los sujetos con trastorno obsesivo compulsivo se ha relacionado con la duda patológica y la dificultad en la toma de decisiones [55]. Sin embargo, frente a situaciones críticas, son capaces de superar sus pensamientos internos y las diferencias con los controles se atenúan [55].

En los sujetos con trastorno obsesivo compulsivo también se han propuesto marcadores neurofisiológicos característicos, específicamente una hiperactividad en la respuesta negativa frente al error

[56]. Esta característica se atenúa cuando los individuos con trastorno obsesivo compulsivo se enfrentan a la tarea en condiciones de superioridad percibida, desapareciendo las diferencias con los controles [57]. Los hallazgos apoyan la importancia del contexto social en las alteraciones del funcionamiento neuropsicológico en los trastornos de tipo ansioso.

Estos resultados muestran cómo una mejor definición del funcionamiento neuropsicológico en los trastornos psiquiátricos permite una aproximación a las áreas del cerebro disfuncionales y un mejor conocimiento de sus bases biológicas.

Aunque nuestra pregunta de revisión no incluía términos respecto al eventual efecto del tratamiento en los síntomas cognitivos de los pacientes con TAG, analizamos en los estudios incluidos la descripción y la eventual influencia de esta variable en los resultados. Sólo una cuarta parte de los estudios excluyen a sujetos en tratamiento farmacológico [15, 21,22,26-28,31,39,40,46] y solamente un estudio analiza los resultados de forma independiente para el grupo de sujetos tratados y no tratados [11]. Aunque sería precipitado sacar conclusiones a partir de este único estudio, cabe mencionar el hecho de que en algunos tests se encuentren déficits de rendimiento en pacientes con TAG en tratamiento farmacológico que no muestran los pacientes con TAG que no reciben tratamiento [11].

Tres estudios [17,18,40] incluyen la evaluación del efecto de una intervención psicoterapéutica, realizando la evaluación cognitiva tanto antes como después de ella. Estos estudios encuentran una mejoría en el rendimiento cognitivo en pacientes con TAG tras la intervención psicoterapéutica [17,40], y desaparecen incluso las diferencias con los controles en uno de ellos [18]. Tales intervenciones se centran en estrategias de regulación emocional [17] y terapia cognitiva [18,40]. Estas terapias podrían tener mejores resultados que la rehabilitación cognitiva en pacientes en los que los procesos atencionales se ven afectados por distorsiones o sesgos cognitivos. Bulzacka et al [58] señalan que en estos pacientes los programas de rehabilitación cognitiva pueden encontrar resistencias, y proponen intervenciones holísticas que incorporen la práctica de la atención plena, que ha mostrado mejoras en la regulación emocional y la atención selectiva en estos casos. Aunque la mayoría de los estudios revisados que analizan la presencia de síntomas depresivos en la muestra confirman mayor sintomatología depresiva en los sujetos con TAG respecto al grupo control [11,13,19,25,28,29,33-35,37], sólo cuatro estudios controlan en sus análisis el posible efecto de la variable depresión sobre el rendimiento cogniti-

vo de los sujetos [12,27,39,42]. Algunos estudios especifican la exclusión de sujetos con depresión clínicamente significativa [8,10,15,22,23,26,30,38] y solo uno excluye comorbilidad con cualquier enfermedad mental [31].

Como fortalezas de este trabajo, destacamos el carácter sistemático de la revisión y la evaluación de resultados en los diferentes dominios cognitivos, incluida la cognición social, un área en la que existe un interés creciente en la actualidad en la literatura científica. El hecho de incluir en nuestra revisión exclusivamente estudios controlados incrementa el nivel de evidencia de los resultados expuestos. Por otro lado, el hecho de excluir a pacientes menores de 18 años y mayores de 65 años permite minimizar el efecto de posibles cambios en la cognición ligados al proceso de neurodesarrollo o neurodegeneración propio de la edad.

Debemos señalar, sin embargo, varias limitaciones a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados: los estudios incluidos se basan en muestras pequeñas; los tests neuropsicológicos utilizados en los estudios son muy heterogéneos, lo que dificulta la realización de un metaanálisis que permitiría obtener resultados cuantitativos globales con un número más elevado de pacientes con TAG; los tests neuropsicológicos empleados no han sido estandarizados para la evaluación de sujetos con este tipo de trastornos, por lo que pueden no ser sensibles a alteraciones de rendimiento cognitivo que para el paciente resultan significativas en su desempeño cotidiano; salvo una excepción puntual [8], los estudios no analizan la correlación entre la gravedad sintomática del TAG y el rendimiento cognitivo; además, la mayoría de los estudios no excluyen explícitamente a pacientes con otros trastornos psiquiátricos, no controlan la influencia de la sintomatología depresiva sobre los síntomas cognitivos y no consideran la posible influencia del uso de psicofármacos.

Dada la repercusión clínica y funcional de los síntomas cognitivos en el TAG, es necesario profundizar en el estudio objetivo de las dificultades cognitivas con estudios que traten de superar las limitaciones expuestas, así como en el estudio del eventual efecto del tratamiento sobre éstas.

Bibliografía

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington,VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Aasvik JK, Woodhouse A, Jacobsen HB, Borchgrevink PC, Stiles TC, Landrø NI. Subjective memory complaints among patients on sick leave are associated with symptoms of fatigue and anxiety. *Front Psychol* 2015; 6: 1338.

3. Sun X, Zhu C, So SHW. Dysfunctional metacognition across psychopathologies: a meta-analytic review. *Eur Psychiatry* 2017; 45: 139-53.
4. Rodríguez-Jiménez R, Bagney A, Moreno-Ortega M, García-Navarro C, Aparicio AI, López-Antón R, et al. Déficit cognitivo en la esquizofrenia: *MATRICES Consensus Cognitive Battery*. *Rev Neurol* 2012; 55: 549-55.
5. Cardenas SA, Kassel L, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: a review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 69: 193-215.
6. Berrios GE. 'Depressive pseudodementia' or 'melancholic dementia': a 19th century view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48 (5): 393-400.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
8. Hallion LS, Tolin DF, Assaf M, Goethe J, Diefenbach GJ. Cognitive control in generalized anxiety disorder: relation of inhibition impairments to worry and anxiety severity. *Cognit Ther Res* 2017; 41: 610-8.
9. Dorahy MJ, McCusker CG, Loewenstein RJ, Colbert K, Mulholland C. Cognitive inhibition and interference in dissociative identity disorder: the effects of anxiety on specific executive functions. *Behav Res Ther* 2006; 44: 749-64.
10. Olatunji BO, Ciesielski BG, Armstrong T, Zhao M, Zald DH. Making something out of nothing: neutral content modulates attention in generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2011; 28: 427-34.
11. Tempesta D, Mazza M, Serroni N, Moschetta FS, Di Giannantonio M, Ferrara M, et al. Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45: 236-41.
12. Bradley BP, Mogg K, White J, Groom C, De Bono J. Attentional bias for emotional faces in generalized anxiety disorder. *Br J Clin Psychol* 1999; 38: 267-78.
13. Ashwin C, Holas P, Broadhurst S, Kokoszka A, Georgiou GA, Fox E. Enhanced anger superiority effect in generalized anxiety disorder and panic disorder. *J Anxiety Disord* 2012; 26: 329-36.
14. Freeman D, Garety PA, Phillips ML. An examination of hypervigilance for external threat in individuals with generalized anxiety disorder and individuals with persecutory delusions using visual scan paths. *Q J Exp Psychol A* 2000; 53: 549-67.
15. MacNamara A, Hajcak G. Distinct electrocortical and behavioral evidence for increased attention to threat in generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2010; 27: 234-43.
16. Rinck M, Becker ES, Kellermann J, Roth WT. Selective attention in anxiety: distraction and enhancement in visual search. *Depress Anxiety* 2003; 18: 18-28.
17. Renna ME, Seeley SH, Heimberg RG, Etkin A, Fresco DM, Mennin DS. Increased attention regulation from emotion regulation therapy for generalized anxiety disorder. *Cognit Ther Res* 2018; 42: 121-34.
18. Mathews A, Mogg K, Kentish J, Eysenck M. Effect of psychological treatment on cognitive bias in generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 1995; 33: 293-303.
19. Gordeev SA, Posokhov SI, Kovrov GV, Katenko SV. Psychophysiological characteristics of panic disorder and generalized anxiety disorder. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2013; 113: 11-4.
20. Friedman BH, Thayer JF, Borkovec TD. Explicit memory bias for threat words in generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 2000; 31: 745-56.
21. Becker ES, Roth WT, Andrich M, Margraf J. Explicit memory in anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 1999; 108: 153-63.
22. Azais F, Granger B, Debray Q. Semantic interference and pathological anxiety: experimental approach in generalized anxiety. *Ann Med Psychol (Paris)* 1994; 152: 458-61.
23. Li CS, Chen MC, Yang YY, Chang HL, Liu CY, Shen S, et al. Perceptual alternation in obsessive compulsive disorder -implications for a role of the cortico-striatal circuitry in mediating awareness. *Behav Brain Res* 2000; 111: 61-9.
24. Dhanasekaran S, Trivedi JK, Tripathi A, Sinha PK, Dutt K. Executive functioning on the Wisconsin Card Sorting Test in generalized anxiety disorder. *Indian J Psychiatry* 2014; 56 (Suppl): S83.
25. Szabo C, Nemeth A, Keri S. Ethical sensitivity in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder: the role of reversal learning. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2013; 44: 404-10.
26. Khdour HY, Abushalbak OM, Mughrabi IT, Imam AF, Gluck MA, Herzallah MM, et al. Generalized anxiety disorder and social anxiety disorder, but not panic anxiety disorder, are associated with higher sensitivity to learning from negative feedback: behavioral and computational investigation. *Front Integr Neurosci* 2016; 10: 20.
27. DeVido J, Jones M, Geraci M, Hollon N, Blair RJ, Pine DS, et al. Stimulus-reinforcement-based decision making and anxiety: impairment in generalized anxiety disorder (GAD) but not in generalized social phobia (GSP). *Psychol Med* 2009; 39: 1153-61.
28. White SF, Geraci M, Lewis E, Leshin J, Teng C, Averbach B, et al. Prediction error representation in individuals with generalized anxiety disorder during passive avoidance. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 110-7.
29. Balderston NL, Vytal KE, O'Connell K, Torrisi S, Letkiewicz A, Ernst M, et al. Anxiety patients show reduced working memory related dlPFC activation during safety and threat. *Depress Anxiety* 2017; 34: 25-36.
30. Stefanopoulou E, Hirsch CR, Hayes S, Adlam A, Coker S. Are attentional control resources reduced by worry in generalized anxiety disorder? *J Abnorm Psychol* 2014; 123: 330-5.
31. Vytal KE, Arkin NE, Overstreet C, Lieberman L, Grillon C. Induced-anxiety differentially disrupts working memory in generalized anxiety disorder. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 62.
32. Moon CM, Jeong GW. Functional neuroanatomy on the working memory under emotional distraction in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 69: 609-19.
33. Moon CM, Yang JC, Jeong GW. Explicit verbal memory impairments associated with brain functional deficits and morphological alterations in patients with generalized anxiety disorder. *J Affect Disord* 2015; 186: 328-36.
34. Moon CM, Sundaram T, Choi NG, Jeong GW. Working memory dysfunction associated with brain functional deficits and cellular metabolic changes in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 2016; 254: 137-44.
35. Kalanthroff E, Simpson HB, Todder D, Anholt GE. To do or not to do? Task control deficit in obsessive-compulsive disorder. *Behav Ther* 2017; 48: 603-13.
36. Martin M, Williams RM, Clark DM. Does anxiety lead to selective processing of threat-related information? *Behav Res Ther* 1991; 29: 147-60.
37. Becker ES, Rinck M, Margraf J, Roth WT. The emotional Stroop effect in anxiety disorders: general emotional or disorder specificity? *J Anxiety Disord* 2001; 15: 147-59.
38. Mogg K, Bradley BP, Millar N, White J. A follow-up study of cognitive bias in generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 1995; 33: 927-35.
39. Etkin A, Schatzberg AF. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 968-78.
40. Fonzo GA, Ramsawh HJ, Flagan TM, Sullivan SG, Simmons AN, Paulus MP, et al. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder is associated with attenuation of limbic activation to threat-related facial emotions. *J Affect Disord* 2014; 169: 76-85.
41. Anderson EC, Dryman MT, Worthington J, Hoge EA, Fischer LE, Pollack MH, et al. Smiles may go unseen in generalized social anxiety disorder: evidence from binocular rivalry for reduced visual consciousness of positive facial expressions. *J Anxiety Disord* 2013; 27: 619-26.
42. Zainal NH, Newman MG. Worry amplifies theory-of-mind reasoning for negatively valenced social stimuli in generalized anxiety disorder. *J Affect Disord* 2017; 227: 824-33.

43. Lizeretti NP, Extremera N. Emotional intelligence and clinical symptoms in outpatients with generalized anxiety disorder (GAD). *Psychiatr Q* 2011; 82: 253-60.
44. Kerns CE, Mennin DS, Farach FJ, Nocera CC. Utilizing an ability-based measure to detect emotion regulation deficits in generalized anxiety disorder. *J Psychopathol Behav Assess* 2014; 36: 115-23.
45. Onur E, Alkin T, Sheridan MJ, Wise TN. Alexithymia and emotional intelligence in patients with panic disorder; generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Psychiatr Q* 2013; 84: 303-11.
46. Fitzgerald JM, Phan KL, Kennedy AE, Shankman SA, Langenecker SA, Klumpp H. Prefrontal and amygdala engagement during emotional reactivity and regulation in generalized anxiety disorder. *J Affect Disord* 2017; 218: 398-406.
47. Reinecke A, Becker ES, Hoyer J, Rinck M. Generalized implicit fear associations in generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2010; 27: 252-9.
48. Ruiz-Ruiz JC, García-Ferrer S, Fuentes-Durá I. La relevancia de la cognición social en la esquizofrenia. *Apuntes de Psicología* 2006; 24: 137-255.
49. Plana I, Lavole MA, Battaglia M, Achim AM. A meta-analysis and scoping review of social cognition performance in social phobia, posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2014; 28: 169-77.
50. Martínez-González AE, Piqueras-Rodríguez JA. Actualización neuropsicológica del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Neurol* 2008; 46: 618-25.
51. Armstrong T, Zald DH, Olatunji BO. Attentional control in OCD and GAD: specificity and associations with core cognitive symptoms. *Behav Res Ther* 2011; 49: 756-62.
52. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. 3 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
53. Alves MR, Pereira VM, Machado S, Nardi AE, Oliveira e Silva AC. Cognitive functions in patients with panic disorder: a literature review. *Braz J Psychiatry* 2013; 35: 193-200.
54. De Vries FE, De Wit SJ, Cath DC, Van der Werf YD, Van der Borden V, Van Rossum TB, et al. Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 878-87.
55. Nestadt G, Kamath V, Maher BS, Krasnow J, Nestadt P, Wang Y, et al. Doubt and the decision-making process in obsessive-compulsive disorder. *Med Hypotheses* 2016; 96: 1-4.
56. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Altamura C, Dell'Osso B, Domschke K, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD –a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry* 2016; 17: 321-65.
57. Santamaría-García H, Soriano-Mas C, Burgaleta M, Ayneto A, Alonso P, Menchón JM, et al. Social context modulates cognitive markers in obsessive-compulsive disorder. *Soc Neurosci* 2018; 13: 579-93.
58. Bulzacka E, Lavault S, Pelissolo A, Bagnis Isnard C. Mindful neuropsychology: repenser la réhabilitation neuropsychologique à travers la pleine conscience. *Encephale* 2018; 44: 75-82.

Neuropsychology of generalized anxiety disorders: a systematic review

Introduction. Cognitive symptoms in psychiatric diseases such as schizophrenia, bipolar disorder or major depression have been widely studied and defined; however, despite the frequent subjective cognitive complaints in patients with anxiety disorders, neuropsychology of anxiety disorders has less consistent results in literature.

Patients and methods. This study offers a systematic review of controlled studies that evaluate neuropsychological findings in adults diagnosed of generalized anxiety disorders (GAD). Finally, 40 articles were selected for this systematic review, with a total sample of 1098 patients with GAD.

Results. Results suggest that subjects with GAD have a worse performance than controls in the following cognitive domains: complex attention (selective attention), executive functions (working memory, cognitive inhibition, decision making), and social cognition (recognizing and processing emotions, attribution bias). Most consistent results report the influence of emotional stimuli (specifically, threatening or anxiety-provoking stimuli) on performance on cognitive task related with complex attention, working memory and cognitive inhibition.

Conclusion. In our knowledge, there is not any previous systematic review defining the neuropsychological profile of GAD. Due to the clinical and functional consequences of cognitive symptoms in these patients, future studies that allow a better knowledge on this field are needed: including larger samples of patients; controlling variables that could eventually modify the association between cognitive symptoms and GAD, such as pharmacological treatment and comorbid depression; focusing on specific neuropsychological test for GAD; and evaluating the effect of pharmacological and psychological treatment on cognitive symptoms in GAD patients.

Key words. Attention. Emotional intelligence. Executive functions. Generalized anxiety disorder. Memory. Neuropsychology.