

# **La neurofisiología del circuito ínsula-amígdala en la ansiedad: *insights* desde el Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado**

## **The Neurophysiology of the Insula-Amygdala Circuitry in Anxiety: Insights from the State-Trait Anxiety Inventory**

Emanuel Malaguez Webber<sup>1</sup>

### **Resumen**

Los trastornos de ansiedad se encuentran entre las afecciones de salud mental más prevalentes y se caracterizan por miedo y aprensión excesivos. La comprensión de los fundamentos neurofisiológicos de los trastornos de ansiedad es crucial para desarrollar intervenciones eficaces. Para esta comprensión es fundamental la interacción entre la ínsula y la amígdala, dos regiones del cerebro que desempeñan funciones centrales en el procesamiento emocional. Este estudio explora la neurofisiología del circuito ínsula-amígdala relacionado con la ansiedad, teniendo especialmente en cuenta *insights* procedentes del Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (IDARE), una herramienta que mide aspectos transitorios y duraderos de la ansiedad.

### **Palabras clave**

Amígdala, ínsula, neurofisiología, ansiedad, Inventario de Ansiedade Rasgo-Estado (IDARE).

### **Abstract**

Anxiety disorders are among the most prevalent mental health conditions, characterized by excessive fear and apprehension. The understanding of neurophysiological underpinnings in anxiety disorders is crucial for developing effective interventions. Central to this understanding is the interplay between the insula and the amygdala, two brain regions that play central roles in emotional processing. This study explores the neurophysiology of the insula-amygdala circuitry related to anxiety, particularly regarding insights from the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), a tool that measures transient and long-lasting aspects of anxiety.

### **Key words**

Amygdala, insula, neurophysiology, anxiety, State-Trait Anxiety Inventory (STAI).

---

<sup>1</sup> Neurólogo y Neurofisiólogo, formado por la Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) y la Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), ambas en Brasil, con especialización en monitoreo neurofisiológico intraoperatorio y actuación en neuromodulación a través de rTMS en Sináptica. Este trabajo fue presentado originalmente en el XXVI Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología y Salud Mental (Interpsiquis 2025) y está siendo publicado en esta Revista con autorización del autor. Correo electrónico: [dremanuelwebber@gmail.com](mailto:dremanuelwebber@gmail.com)

## 1. Introducción

Este trabajo tiene como objetivo general ofrecer subsidios a un estudio de mayor amplitud a ser realizado en Brasil, el cual pretende evaluar la efectividad terapéutica de una psicoterapia de orientación aristotélico-tomista en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada, dónde el especial interés en comprender los fundamentos neurofisiológicos de los trastornos de ansiedad y su relación con los instrumentos de evaluación psicológica empleados.

Dicho estudio, diseñado como un ensayo clínico controlado, aleatorizado, comparativo de no-inferioridad y de brazo duplo,<sup>2</sup> emplea distintas herramientas de evaluación para el análisis objetivo de los desenlaces primario y secundarios. El Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (IDARE) fue la herramienta elegida para la evaluación del desenlace primario.

El IDARE, sin embargo, podría ser objeto de críticas por parte de un lector más riguroso por tratarse de un instrumento de evaluación relativamente antiguo o, según algunos, pasible de cierto grado de subjetividad, y, por ende, de sesgo del investigador.

Por esta razón, el presente estudio tiene por objetivo específico examinar el grado de objetividad de la evaluación de los desenlaces psicoterapéuticos proporcionada por el IDARE desde el punto de vista de la neurofisiología del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), o, más específicamente de la neurofisiología del circuito ínsula-amígdala relacionado con dicha enfermedad.

El presente texto buscará presentar un estudio bibliográfico integrativo de la interacción compleja entre las estructuras cerebrales, en especial la amígdala y la ínsula, en el contexto del TAG. Utilizando la escala Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (IDARE) como paralelo de evaluación clínica, buscamos proporcionar un sustrato científico empírico en la complementación de los avances neurofisiológicos más recientes a la luz de tal instrumento funcional en el contexto del TAG.

## 2. Contextualización del TAG, de las herramientas empleadas en su investigación y de la estrategia de esta revisión

### 2.1 Contextualización del TAG

El blanco terapéutico del estudio más amplio al que nuestra revisión pretende subsidiar es el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Dicha enfermedad se manifiesta, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una condición crónica de preocupación y aprensión excesivas que se caracteriza por una gama de síntomas físicos y psíquicos, los cuales generan un impacto considerable en el portador y en los individuos a su alrededor (OMS, 2022).

El TAG es definido como un estado de aprensión frente a un estímulo actual o potencialmente nocivo, caracterizándose por un aumento de vigilancia, reactividad a amenazas y una serie de comportamientos defensivos (American Psychiatric Association, 2022). Aunque el comportamiento de ansiedad ante una situación indeseada e incierta sea

---

<sup>2</sup> El proyecto de investigación de este ensayo clínico (Cavalcanti Neto, 2024) ya fue presentado en la anterior edición de Interpsiquis y puede ser encontrado en <https://psiquiatria.com/bibliopsiquis/proyecto-de-ensayo-clinico-controlado-para-evaluacion-de-la-efectividad-terapeutica-del-enfoque-psicologico-aristotelico-tomista>.

una respuesta necesaria para la supervivencia individual, se convierte en un trastorno a partir del punto en el cual perjudica la calidad de vida con sentimientos de preocupación y miedo intensos y persistentes.

Debido a su alta incidencia y a sus significativas repercusiones económicas, el TAG es uno de los trastornos de ansiedad más investigados, ya que, según la OMS, en 2019 aproximadamente 301 millones de personas estaban afectadas por él (OMS, 2022). Sus principales características clínicas son un estado constante o frecuente de agitación y desgaste emocional, en el cual el individuo encuentra dificultades para gestionar sus preocupaciones, y los síntomas más comunes son la sensación de inquietud, irritabilidad, tensión muscular, fatiga, problemas de concentración y trastornos del sueño (American Psychiatric Association, 2022).

Es esencial entender los procesos neuronales que están detrás del miedo y la ansiedad. Desde el punto de vista neurológico, estructuras cerebrales como la ínsula y la amígdala, entre otras que se citarán en este trabajo, tienen papeles cruciales en la regulación de las respuestas emocionales (Fonzo & Etkin, 2017).

En el caso de la ansiedad, tales procesos han sido tradicionalmente abordados de manera que postulan en el cerebro un "sistema del miedo" unificado, siendo que este concepto, que ubica la amígdala como el principal "centro del miedo", no logra diferenciar adecuadamente entre las respuestas defensivas automáticas y la experiencia consciente del miedo (LeDoux & Pine, 2016).

De cierta forma, el Modelo de Sistema Dual, propuesto por LeDoux & Pine (2016), desafía esta visión al reconocer dos sistemas paralelos distintos, siendo uno subcortical, que maneja respuestas defensivas rápidas y automáticas, y otro cortical, relacionado con los sentimientos conscientes a través de procesos cognitivos más elaborados.

Aunque otros modelos propuestos también forman parte del escenario de comprensión del TAG, esta diferenciación es crucial para mejorar nuestra comprensión de cómo los procesos cerebrales evalúan amenazas y regulan estados emocionales, tanto en situaciones normales como en trastornos como el TAG (LeDoux & Pine, 2016), y como consecuencia, este modelo denota la necesidad de precisión terminológica al diferenciar "miedo" y "ansiedad" como experiencias subjetivas de "circuitos defensivos" y "comportamientos defensivos", que describen respuestas objetivas a amenazas.

Este enfoque cuestiona la visión tradicional de la amígdala como generadora de miedo consciente, demostrando que su activación está más relacionada con el control de respuestas automáticas (LeDoux & Pine, 2016).<sup>3</sup>

## **2.2 Herramientas empleadas en la investigación del TAG**

Entre los avances más recientes en neuroimagen se destacan la neuroimagen funcional, mayoritariamente estudiada a través de resonancia magnética funcional (RNMf), así como los avances en las evaluaciones estructurales de sustancia blanca mediante la tractografía en la resonancia magnética de difusión (RNMd), siendo estos los métodos radiológicos más utilizados en la prospección de nueva información sobre el

---

<sup>3</sup> Por lo tanto, la experiencia del miedo se volvería consciente a través del procesamiento en los circuitos corticales que integran información de múltiples fuentes (LeDoux & Pine, 2016). Finalmente, tal enfoque no solo redefine el papel de la amígdala, sino que también destaca las limitaciones de los modelos animales en la traducción directa a los estados emocionales humanos (LeDoux & Pine, 2016).

TAG y su relación con las estructuras cerebrales de manera no invasiva. También hay estudios con análisis neurofisiológicos mediante electrodos corticales y cerebrales profundos, lo que permite investigar las interacciones cerebrales de manera invasiva en el contexto de ciertas patologías, y de forma muy detallada, como veremos en los siguientes tópicos.

De entre los instrumentos de evaluación psicológica, el IDARE se muestra como una herramienta ampliamente reconocida, consolidada como una de las más utilizadas en la evaluación de esta condición (Kaipper et al., 2010). Como su propio nombre menciona, permite la medición sistemática y confiable tanto de los estados momentáneos como de los rasgos duraderos de ansiedad en la personalidad, lo cual es fundamental para la identificación y la ponderación del impacto de este trastorno.

### **2.3 Estrategia de esta revisión bibliográfica**

Para esta revisión integrativa, se investigaron en bases de datos artículos en revistas de alto impacto y relacionados con el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), publicados generalmente en los últimos 20 años, pero sin limitarse a este parámetro temporal en el caso de trabajos altamente relevantes. Los términos (“Generalized Anxiety Disorder” OR GAD) AND “(functional magnetic resonance” AND fMRI) AND “(diffusion tensor magnetic resonance” AND dMRI) OR dtMRI” AND (STAI OR “State-Trace Anxiety Inventory”) fueron utilizados en las bases de datos PubMed, Google Scholar, PsycINFO. Además de esto, se seleccionaron artículos relacionados con la anatomía y fisiología básicas de los temas de interés para fundamentar el cuerpo textual.

Empezaremos por la definición de las estructuras cerebrales de interés, sus conexiones estructurales y funcionales, las evidencias de sus disfunciones en los métodos neurofisiológicos y, por último, su integración con la escala IDARE para evaluar las metodologías en paralelo.

## **3. Neurofisiología cerebral en el contexto del TAG**

### **3.1 Amígdala**

Localizadas profundamente en los lóbulos temporales, las amígdalas son estructuras en forma de almendra que participan en el sistema límbico, que según Johns (2014), es un conjunto de estructuras cerebrales relacionadas con las emociones, el comportamiento y la memoria. Presentes en ambos hemisferios cerebrales, las amígdalas desempeñan importantes funciones en el procesamiento de las emociones, especialmente aquellas relacionadas con el miedo y la agresión, así como están involucradas en la formación y almacenamiento de recuerdos relacionados con las emociones, influyendo en cómo respondemos a estímulos basados en experiencias pasadas (Johns, 2014).

También llamada núcleo amigdalóide, está compuesta por varias subregiones que desempeñan funciones interrelacionadas aunque distintas. De acuerdo con Sawada et al. (2022), el núcleo basolateral es responsable de integrar y procesar *inputs* de información sensorial, en conexión preponderante con la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y el hipocampo, y por lo tanto, desempeñando función en la regulación emocional y en la formación de memorias emocionales; el núcleo centromedial está conectado con

estructuras del tronco encefálico y el hipotálamo, modulando respuestas autonómicas y hormonales (con aquellas relacionadas con el estrés); el núcleo medial desempeña su función en el procesamiento de olores, y para ello se conecta con el bulbo olfatorio y el hipocampo; y el núcleo basal interactúa con la corteza prefrontal orbitofrontal (CPFof) y la corteza insular, influyendo en los procesos decisionales del individuo junto con las modalidades sensitivas interoceptivas. Juntas, estas subregiones de la amígdala forman una red integrada que permite la detección, el procesamiento y la respuesta a estímulos emocionales y amenazantes, regulando, por lo tanto, comportamientos y respuestas fisiológicas (Sawada et al., 2022).

Kamali et al. (2023) revisan la conectividad de la amígdala frente a los nuevos descubrimientos a través de tractografía por RNMD, describiendo cuatro vías estructurales principales de comunicación de la amígdala con otras regiones cerebrales. Son ellas: el tracto amigdalotalámico, que conecta la amígdala con el núcleo dorsomedial del tálamo, con la corteza prefrontal medial y orbitofrontal; el tracto amigdalofugal ventral, que establece conexiones con el hipotálamo, los núcleos septales y el Núcleo del Lecho de la Estría Terminal (NLET); el fascículo uncinado, que conecta la amígdala con la corteza orbitofrontal y prefrontal ventromedial; y, finalmente la estría terminal, que conecta la amígdala con el hipotálamo y el NLET (Kamali et al., 2023).

### 3.2 Ínsula

La ínsula, también conocida como lóbulo insular, es una estructura cortical cerebral paralímbica ubicada bajo los lóbulos frontal, parietal y temporal, clasificada como mesocortex, e interpuesta anatómica y funcionalmente entre el allocortex y el neocortex (Türe, Yaşargil, Al-Mefty et al., 1999). Desde el punto de vista anatómico, puede ser dividida en las partes anterior y posterior. La parte anterior forma parte de circuitos relacionados con el procesamiento y la percepción emocionales, así como en la regulación de las respuestas autónomas del cuerpo. La porción posterior está relacionada con la integración sensoriomotora, con el procesamiento de información sensorial (no solo propioceptiva, sino también con la percepción del gusto y el olfato, ayudando en la regulación del apetito (Türe, Yaşargil, Al-Mefty et al., 1999).

Centanni et al. (2021) demuestran una división funcional de la ínsula en las porciones anterior, media y posterior. En la parte posterior se supone que su función principal es la integración de las señales corporales propioceptivas e interoceptivas, en la parte media la función sería primordialmente la relación de tales estímulos sensitivos con los procesos emocionales, y la parte más anterior estaría involucrada en el procesamiento perceptivo de las emociones, en la regulación de las respuestas autonómicas corporales, así como está asociada a la toma de decisiones y a la regulación emocional a través de redes cerebrales superiores (Centanni et al., 2021).<sup>4</sup>

Es interesante destacar el papel central de la ínsula, tanto anatómica como funcionalmente en el cerebro, y para ello, tiene conexiones extensas con diversas regiones, como la amígdala, el hipocampo y la CPF, permitiendo la integración de

---

<sup>4</sup> Este modelo sensitivo-emotivo-cognitivo, a pesar de ser simplista, dada la cantidad de escenarios aún inciertos y que necesitan [profundizarse](#) conforme demostrado por Centanni et al. (2021), denota una cierta organización similar a lo que ocurre en las regiones neocorticales bajo cierto aspecto. Nomi et al. (2017) presentan de manera brillante la superposición entre las regiones anterior dorsal (cognitiva), anterior ventral (emotiva) y posterior (sensitiva) y las áreas de superposición y áreas exclusivas de conectividad estructural de la ínsula a través de Red Neuronal por Defecto.

información sensorial y emocional, como se demuestra en estudios de mapeo funcional (Ostrowsky et al., 2002).

Según la división utilizada por Cloutman et al. (2012), podemos fraccionar la ínsula en tres partes, siendo la primera la ínsula anterior (ápice anterior y giro corto anterior), que se conecta al CPFvm, CPFof, áreas frontales inferiores (*pars triangularis* y *opercularis*) y a las regiones temporales anteriores a través del fascículo unciforme y por la cápsula extrema (Cloutman et al., 2012). Subcorticalmente, presenta conexiones robustas con la amígdala y el núcleo accumbens, siendo la ínsula derecha más conectada al núcleo accumbens, sugiriendo un papel en funciones emocionales y autonómicas (Ghaziri et al., 2018), así como Augustine (1985) denota la ínsula anterior como asociada a funciones viscerales y emocionales, con base en su organización cortical agranular y conexiones con el sistema límbico.

La porción transicional de la ínsula (circunvolución corta anterior media, circunvolución corta anterior posterior y circunvolución larga anterior posterior) se conecta a la corteza prefrontal dorsomedial (CPFdm), a CPF ventromedial (CPFvm), a las circunvoluciones temporales superior y media, al opérculo rolándico, a la circunvolución poscentral y la circunvolución supramarginal a través del fascículo arqueado, fascículo longitudinal superior y la cápsula extrema (Cloutman et al., 2012). Desde el punto de vista de las conexiones subcorticales, la ínsula izquierda presenta mayor conectividad con el putamen y el tálamo (Ghaziri et al., 2018), y que, teniendo una característica disgranular, actúa como una zona de transición funcional conectando redes límbicas y sensoriomotoras (Augustine, 1985).

Por último, la ínsula posterior (giro largo posterior, polo posterior) se conecta con áreas temporales (giro de Heschl, giro temporal superior anterior), opérculo rolándico, CPF dorsolateral (CPFdl), córtex somatosensitivo, a través de la cápsula extrema, los fascículos longitudinal superior y medio, y el fascículo arqueado (Cloutman et al., 2012; Ghaziri et al., 2018), con conexiones subcorticales con el tronco encefálico, con mayor conectividad en la ínsula derecha (Ghaziri et al., 2018), con característica histológica granular, asociada al procesamiento sensorial e integración vestibular (Augustine, 1985). Cerliani et al. (2011) destacan su conectividad gradual con áreas parietales y temporales y, por lo tanto, integración sensorial y participación en redes de control motor.<sup>5</sup>

### 3.3 Corteza Prefrontal

La corteza prefrontal (CPF) es la parte más anterior del lóbulo frontal, dividida groseramente en tres zonas: dorsal, ventral y medial. Para los fines de refinamiento de las respectivas funciones de estas zonas, utilizaremos las nomenclaturas de subdivisiones, de la región dorsal tenemos la CPF dorsolateral (CPFdl) y ventrolateral (CPFvl), de la región ventral tenemos la CPF ventrolateral (CPFvl) y ventromedial (CPFvm), y por último la

---

<sup>5</sup> Las asimetrías estructurales hemisféricas descritas por Ghaziri et al. (2018) sugieren especializaciones funcionales, donde la ínsula derecha está más involucrada en funciones emocionales y autonómicas, mientras que la izquierda desempeña un papel más prominente en el procesamiento sensoriomotor y cognitivo. La conectividad gradual a lo largo del eje rostrocaudal refleja la naturaleza integrativa de la ínsula, combinando información interoceptiva, emocional y cognitiva para guiar comportamientos adaptativos (Cerliani et al., 2011)

CPF orbitofrontal (CPFof) (Carlen, 2017). Para fines de análisis funcional, mantendremos las regiones de la corteza del cíngulo en otra parte específica.

Estas áreas neocorticales son responsables de funciones cognitivas, emocionales y comportamentales superiores, que se reflejan en una anatomía funcional compleja. A comenzar por la CPFdl, que se conecta con la corteza parietal posterior, la corteza cingular posterior y otras áreas asociativas, recibiendo proyecciones talámicas (del núcleo mediodorsal) (Downar & Daskalakis, 2013; Carlen, 2017).

La CPFdm, al estar inmediatamente anterior a la corteza cingular, posee conexiones intracorticales con la corteza cingular anterior (CCA) y posterior (CCP) (Downar & Daskalakis, 2013), con la ínsula anterior (Bastin et al. 2017), siendo sugeridas conexiones funcionales con diversas otras áreas (Eickhoff et al., 2016). La CPFvl posee conexiones corticales con la corteza frontal inferior y temporal superior (Garell et al., 2013), corteza premotora (Schulz, et al., 2019), y corteza parietal en el giro angular anterior (Uddin et al. 2010) y probablemente con la ínsula anterior (Trambaiolli et al., 2021), y conexiones subcorticales con el núcleo mediodorsal del tálamo (Jang & Yeo, 2014).

La CPFvm se conecta con estructuras subcorticales tales como el núcleo accumbens y el tubérculo olfativo (Hsu et al. 2020), la amígdala (Eden et al., 2015), el tálamo mediodorsal (Jang & Yeo, 2014), el estriado medial (Piray, Toni & Cools, 2016), el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (Price, 1999), presentando también conexiones corticales como con el hipocampo, la CCA pregenual y subgenual (Hsu et al. 2020).

Finalmente, la CPFof está conectada directamente con estructuras subcorticales como el núcleo accumbens y putámen ventrolateral, la amígdala (núcleo basal ventrolateral), el núcleo mediodorsal del tálamo (Price, 1999) y conexiones corticales con el hipocampo y el subículo rostral (Price, 1999), e ínsula a través del fascículo longitudinal superior (Nomi et al, 2017).

En líneas generales, la CPFdl modula el funcionamiento de la red ejecutiva y la estructuración temporal del comportamiento, así como la memoria de trabajo; la CPFdm actúa en redes de regulación cognitiva y regulación emocional, modulando el aprendizaje y la retroalimentación, y formando parte de los mecanismos de supresión de impulsos y reacciones; la CPFvl evalúa la valencia emocional de los estímulos externos y modula la actividad desiderativa ejercida por la amígdala y el núcleo accumbens, sirviendo de relé de *inputs* sensoriales (intero o exteroceptivos) y proyectando tales informaciones a estructuras límbicas; la CPFvm presenta función de regulación del humor y de toma de decisiones basada en riesgo/recompensa y, por último, la CPFof recibe *inputs* sensoriales e integrándolos con informaciones emocionales y mnésicas, influyendo en la regulación de la toma de decisiones (Downar & Daskalakis, 2013; Price, 1999).

### 3.4 Corteza Cingular

La corteza cingular es una región cortical medial en íntima relación con las demás estructuras de la CPF, circundando el cuerpo calloso. En líneas generales, desempeña funciones cognitivas y relacionadas con la afectividad (Stevens, 2011).

Podemos dividirla en la corteza cingular anterior (CCA) y corteza cingular posterior (CCP). La CCA puede ser subdividida en dos partes principales: dorsal (o caudal) y ventral (o rostral), y cada una de ellas en más dos subdivisiones. La porción

ventral se divide en pregenual (CCAp<sub>g</sub>) y subgenual (CCA<sub>sg</sub>). Y la porción dorsal (también llamada corteza cingular media) se divide en dorsal anterior (CCA<sub>da</sub>) y dorsal posterior (CCA<sub>dp</sub>) (Stevens, 2011).

A continuación, describimos las conexiones de las subdivisiones de la CCA. La CCA<sub>sg</sub> tiene conexiones con la CPF<sub>of</sub> y CPF<sub>vm</sub> a través del fascículo uncinado, con la CPF<sub>medial</sub>, con el parahipocampo por el fascículo del cíngulo, con el núcleo accumbens y el núcleo caudado ventral mediante el trato prefronto-cáudo-tálamico (TPCT), al núcleo anteriomedial del tálamo por los fascículos tálamo-cingulados y al hipotálamo lateral y áreas tegmentarias ventrales por el fascículo prosencefálico medial, incluyendo con la sustancia gris periaqueductal (Kamali, et al. 2023).

La CCA<sub>pg</sub> está conectado al CPF<sub>of</sub> y CPF<sub>dm</sub> por el fascículo uncinado, a la CPF<sub>medial</sub>, CPF<sub>dl</sub> y corteza parietal por el fascículo del cíngulo, al núcleo accumbens, al núcleo caudado ventral y putamen ventral a través del TPCT, al núcleo anteriomedial del tálamo por los fascículos tálamo-cingulados, y al hipotálamo lateral y áreas tegmentarias ventrales por el fascículo prosencefálico medial (Kamali et al., 2023; Bubb, Metzler-Baddeley & Aggleton, 2018).

La CCA<sub>da</sub> está conectada a la CPF<sub>dl</sub>, CPF<sub>medial</sub> y CPF<sub>of</sub> por medio del fascículo del cíngulo (Pallomero-Ghallager et al., 2018), a regiones parietales y frontales superiores por el fascículo longitudinal superior, al núcleo caudado dorsal y al putámen con proyecciones al globo pálido por el TPCT, y al tálamo por los fascículos tálamo-cingulados (Kamali et al., 2023). Por último, la CCA<sub>dp</sub> está conectada a la CPF<sub>medial</sub>, CPF<sub>dl</sub> y parahipocampo por el fascículo del cíngulo, a áreas de los córtices temporales y occipitales por el fascículo longitudinal inferior, a regiones parietales y frontales superiores por el fascículo longitudinal superior, al núcleo caudado dorsal, putámen y globo pálido a través del TPCT, y al núcleo laterodorsal del tálamo por los fascículos tálamo-cingulados (Kamali et al., 2023; Bubb, Metzler-Baddeley & Aggleton, 2018). Otras conexiones incluyen el fascículo longitudinal dorsal (de Schütz) que conecta el hipotálamo con regiones del tronco encefálico y, de manera indirecta, con el CCA (Price, 1999).

La corteza del cíngulo posterior (CCP) se define como la región de este giro localizada dorsalmente al esplenio del cuerpo caloso, donde sus conexiones corticales incluyen la CPF<sub>medial</sub>, CPF<sub>dl</sub> y parahipocampo por el fascículo del cíngulo (Leech & Sharp, 2014), además de áreas temporales y occipitales por el fascículo longitudinal inferior y regiones parietales y frontales superiores por el fascículo longitudinal superior, y conexiones con los núcleos talámicos anteroventral, anterodorsal y laterodorsal a través de los fascículos tálamo-cingulados (Kamali, et al., 2023; Bubb, Metzler-Baddeley & Aggleton, 2018; Barnett et al., 2021).

### **3.5 Núcleo del Lecho de la Estría Terminal**

El NLET desempeña un papel central en la integración de información emocional, contextual y comportamental, siendo una estructura altamente conectada a diversas regiones cerebrales. Interacciona con la amígdala, formando un circuito funcional integrado que regula las respuestas de miedo y ansiedad. Esta interacción ocurre a través de vías como la estría terminal y el camino amígdalo-fugal ventral, que conectan el núcleo central de la amígdala al NLET (Gungor & Paré, 2016; Shackman & Fox, 2016).

El NLET también mantiene conexiones con el hipocampo, núcleos septales, hipotálamo y corteza cingular, que son mediadas por vías como el fórnix y el fascículo longitudinal inferior, permitiendo la integración de información contextual y emocional (Kamali et al. 2015; Chauhan et al., 2021). Además de esto, el NLET está funcionalmente conectado al tálamo, especialmente a los núcleos anteroventral y anterodorsal, que participan en la regulación de estados emocionales y comportamentales, mediadas por vías como la estría medular y el fascículo retroflexo, que también conectan el NLET al hipotálamo y a otras partes del sistema límbico (Lebow & Chen, 2016; Chauhan et al., 2021).

El núcleo caudado, putámen y estriado también presentan conexiones con el NLET, mediadas por vías dopaminérgicas y glutamatérgicas, siendo estas conexiones importantes para la modulación de comportamientos motivacionales y respuestas al estrés, pues integran información de la corteza prefrontal y del sistema límbico (Kamali et al., 2015; Lebow & Chen, 2016). El NLET interactúa con la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y la corteza cingular anterior (CCA), recibiendo y emitiendo información, interactuando en la regulación emocional y la toma de decisiones. Estas conexiones son mediadas por vías como el fascículo unciforme y el fascículo del cíngulo, que integran información emocional y contextual (Shackman & Fox, 2016; Chauhan et al., 2021).

### 3.6 Hipocampo

El hipocampo es una estructura en forma de "C" ubicada en el lóbulo temporal medial, a lo largo del suelo del cuerno inferior del ventrículo lateral, y está compuesto por tres subregiones principales que son el giro dentado (la principal vía de entrada), el *cornu ammonis* (involucrado en el procesamiento hipocampal) y el subículo (desempeña un papel en la salida de información) (Chauhan et al., 2021). El hipocampo es parte integrante del circuito de Papez (del cual forman parte el fórnix, el cuerpo mamilar, el núcleo anterior del tálamo y el giro del cíngulo), que es esencial para la memoria y la integración emocional (Chauhan et al., 2021).

Maller et al. (2019) mediante un estudio de RNMD lograron demostrar de manera profunda las conexiones estructurales del hipocampo con otras regiones del sistema nervioso. Él está conectado estructuralmente por seis vías, que son el fascículo longitudinal inferior (conecta las regiones temporales y occipitales ipsilaterales), vía espinal-límbica (conecta al tálamo, putámen y tronco encefálico), comisura anterior (conecta los hipocampos bilateralmente), el *tapetum* (conecta los hipocampos bilateralmente), el fascículo del cíngulo (que es parte del circuito de Papez y conecta el hipocampo a la corteza frontal medial y parietal), y por último el fórnix, que conecta el hipocampo a los cuerpos mamilares y otras estructuras subcorticales (Maller et al., 2019). Por último, las aferencias a él incluyen la corteza entorrinal (vía de informaciones sensoriales y asociativas), mientras que sus eferencias, vía fórnix, se conectan a núcleos septales, tálamo e hipotálamo (Chauhan et al., 2021).<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> Manteniendo conexiones funcionales estrechas con diversas estructuras cerebrales, desempeña un papel central en la integración de información emocional, contextual y comportamental. Él interactúa con la amígdala para integrar información emocional y contextual, modulando respuestas de miedo y ansiedad (Shackman & Fox, 2016; Ghasemi et al., 2021). Sus conexiones con el NLET permiten la regulación de respuestas autónomas y comportamentales, especialmente en situaciones de amenaza prolongada (Buff et al., 2017; Dabrowska & Beyeler, 2020). Además, a través de sus conexiones con la CPF, facilita la toma

### 3.7 Otras conexiones anatómicas

El tálamo posee núcleos específicos que se conectan directamente a las diversas regiones cerebrales mencionadas. Con la CPF establece conexiones recíprocas en el núcleo dorsomedial, que se proyecta hacia las áreas de las CPFdl, CPFvm y CPFof, mediando funciones ejecutivas y regulación emocional. El núcleo ventral anterior se conecta con la CPF motora y premotora, mientras que el núcleo mediano interactúa con la CPF medial, a través de la radiación talámica y el tracto pre-fronto-caudato-talámico (Jang & Yeo, 2014).

La corteza cingular se conecta principalmente al núcleo anterior, que forma parte del circuito de Papez, y al núcleo dorsomedial, por vías bidireccionales que incluyen el fascículo tálamo-cingulado y la cápsula interna, desempeñando un papel en la regulación emocional (Kamali et al., 2023). La región basolateral de la amígdala mantiene conexiones recíprocas con el núcleo dorsomedial a través del tracto amígdalotalámico, mediando la regulación emocional y las respuestas al estrés, además de conexiones indirectas con el núcleo anterior a través del circuito límbico (Shackman & Fox, 2016; Buff et al., 2017).

El hipocampo se conecta al núcleo anterior del tálamo de forma indirecta (como parte del circuito de Papez), enviando información a los cuerpos mamilares del hipotálamo a través del fórnix, siendo luego transmitida al núcleo anterior del tálamo a través del tracto mamilotalámico (Maller et al. 2019; Kamali et al., 2023). Por último, el núcleo del lecho de la estría terminal (NLET) establece conexiones recíprocas con el núcleo dorsomedial en las funciones relacionadas con las respuestas al estrés y la integración emocional (Shackman & Fox, 2016; Buff et al., 2017).

Analizando estructuras subcorticales como el estriado, evidenciamos diversas conexiones entre ellas y las demás estructuras cerebrales ya descritas. La amígdala basolateral se conecta al núcleo caudado, en especial sus porciones ventrales (incluyendo el núcleo accumbens) a través de la estría terminal y por el fascículo amígdalofugal (Šimić et al., 2021).

La porción dorsal-posterior del núcleo caudado se conecta al CPFdl, involucrado en circuitos de memoria de trabajo y atención dividida; la porción ventral-anterior del núcleo caudado se conecta a la CPFvl, desempeñando roles en percepción visuoespacial y recuperación de memoria; mientras que el putámen ventral se conecta a la CPFvm y a la CPFof, participando en circuitos relacionados con la motivación y el comportamiento dirigido por recompensas; y el putámen dorsal se conecta a la corteza premotora y al área motora suplementaria, involucrados en funciones motoras (aunque las áreas frontales oculares presentan conexiones predominantes con el caudado), a lo largo de evidencias de contribuciones en procesos cognitivos por parte del putámen (Leh et al., 2007; Ell, Heile & Hutchinson, 2011; Jarbo & Verstynen 2014).

---

de decisiones y la regulación emocional mediante la integración de información contextual y emocional (Ghasemi et al., 2021; Chauhan, 2021). También mantiene interacciones con la corteza cingular, que contribuyen a la evaluación de estados emocionales y la coordinación de respuestas comportamentales adaptativas (Shackman & Fox, 2016).

También hay conexiones del núcleo caudado con el tálamo y con los giros temporal medio e inferior, sugiriendo un papel en la integración de información visual y de memoria (Leh et al., 2007). De este modo, el caudado forma parte de dos circuitos más amplios, uno dorsal relacionado con el control ejecutivo y la memoria de trabajo, y otro ventral con funciones específicas de procesamiento espacial y evocación de memorias (Leh et al., 2007).

También hay evidencia de conexiones corticoestriatales a partir de la corteza del cíngulo, en especial con las partes anteriores de este, con las partes ventrales del núcleo caudado y el putamen (Ell, Heile & Hutchinson, 2011; Jarbo & Verstynen 2014). Por último, el núcleo mediodorsal del tálamo se conecta predominantemente a la cabeza del núcleo caudado, mientras que el núcleo ventral anterior se proyecta hacia el cuerpo del caudado, dentro de los circuitos relacionados con el control ejecutivo y la toma de decisiones (Leh et al., 2007).<sup>7</sup>

#### **4. Redes de conexión cerebral**

Las redes de conexión cerebral, también conocidas como conectomas, se refieren al mapeo exhaustivo de las conexiones neuronales en el cerebro, incluyendo tanto las conexiones estructurales (físicas) como las funcionales (dinámicas) (Sporns, Tononi & Kötter, 2005). El conectoma es frecuentemente descrito<sup>8</sup> como la matriz de conectividad cerebral, abarcando redes neuronales que conectan diferentes regiones cerebrales, pudiendo ser estudiado en diferentes escalas, desde conexiones microscópicas entre neuronas individuales hasta redes macroscópicas que conectan grandes regiones cerebrales, donde la RNMF y la RNMD son ampliamente utilizadas para investigar el conectoma humano (Zuo & Xing, 2014).

Su comprensión es crucial para entender cómo el cerebro integra información y coordina funciones cognitivas, emocionales y comportamentales, principalmente en el contexto del TAG, como veremos a continuación. Sylvester et al. (2012) describen, en su trabajo, el rol de las siguientes redes cerebrales en el TAG, siendo ellas la Red Neuronal por Defecto (RND), la Red de Saliencia (RS), la Red de Control Ejecutivo (RCE), la Red de Atención Ventral (RAV), y la Red de Atención Dorsal (RAD), que desempeñan roles distintos, pero interconectados, en el funcionamiento cerebral (Zuo & Xing, 2014). Para otras redes que involucran estructuras como la ínsula (como la sensoriomotora, visual y auditiva), se recomienda profundizar en Wang et al. (2023).

##### **4.1 Red Neuronal por Defecto**

La Red Neuronal por Defecto (RND) es una red funcional que se activa predominantemente durante estados de reposo o introspección, cuando el individuo no está enfocado en tareas externas e involucra principalmente la corteza prefrontal medial, la corteza cingular posterior, el precúneo y las regiones de la corteza parietal lateral

---

<sup>7</sup> El putámen dorsal recibe proyecciones del núcleo centromediano, mientras que el putamen ventral está conectado al núcleo parafascicular (considerados núcleos intralaminares del tálamo), y que desempeñan papeles importantes en la modulación de circuitos motores y en la plasticidad sináptica, siendo que también se señalan proyecciones adicionales de núcleos no intralaminares, como los núcleos ventroanterior, ventrolateral, pulvinar y mediodorsal, también modulando el procesamiento estriatal (Ell, Heile & Hutchinson., 2011).

<sup>8</sup> Otras redes, como la visual, auditiva y sensoriomotora no serán detalladas en este trabajo.

(Raichle et al., 2000). Estas áreas están conectadas por vías de sustancia blanca, como el fascículo longitudinal superior y el fascículo unciforme, que facilitan la comunicación entre regiones frontales y parietales, por lo tanto, la RND está asociada a funciones como memoria autobiográfica, planificación futura, introspección y procesamiento social, y su actividad es modulada dinámicamente, siendo suprimida durante tareas que exigen atención externa, lo que refleja su interacción con otras redes, como la Red de Control Ejecutivo (Raichle et al., 2000; Greicius et al., 2002).

#### **4.2 Red de Saliencia**

La Red de Saliencia (RS) es responsable de detectar estímulos relevantes en el entorno y coordinar la transición entre redes de introspección (como la RND) y redes de atención (Tognoli & Kelso, 2014). Está centrada en la corteza insular anterior y en la CCA dorsal (conteniendo capas corticales con células de Von Economo), con contribuciones del núcleo accumbens, dorsomedial tálamo, sustancia nigra ventral y amígdala, siendo que estas regiones están conectadas por vías como los fascículos uncinado, fronto-occipital inferior y cingulado, que permiten la integración de información emocional y sensorial (Menon, 2015; Tognoli & Kelso, 2014). Desempeña un papel crucial en la priorización de estímulos y en la regulación emocional, siendo particularmente importante en situaciones que exigen respuestas rápidas y adaptativas (Tognoli & Kelso, 2014).

#### **4.3 Red de Control Ejecutivo**

La Red de Control Ejecutivo (RCE), también llamada red frontoparietal, es fundamental para la regulación de comportamientos orientados a objetivos, toma de decisiones y control cognitivo, compuesta por la CPFdl, corteza parietal superior y la corteza cingular dorsal, conectados por vías como el fascículo longitudinal superior y el fascículo arcuado (Cole et al., 2013).

Esta red integra información de otras redes, como la RND y la RS, para ajustar el comportamiento de acuerdo con las demandas del entorno, pues su flexibilidad funcional permite que el cerebro alterne entre diferentes estados cognitivos, garantizando respuestas adaptativas en situaciones complejas (Cole et al., 2013; Zanto & Gazzaley, 2013).

#### **4.4 Red de Atención Ventral**

La Red de Atención Ventral (RVA) está especializada en la detección de estímulos inesperados y en la reorientación de la atención hacia eventos relevantes, siendo compuesta principalmente por la corteza frontal inferior derecha, corteza parietal inferior y la corteza temporal superior, con conexiones mediadas por el fascículo longitudinal inferior y el fascículo fronto-parietal inferior (Bernard et al., 2020).

Además, para garantizar que los estímulos importantes no sean ignorados, esta red interactúa con la RAD (que es responsable de la atención sostenida), por lo tanto, su actividad es modulada por la RS, que ayuda a priorizar estímulos basándose en su relevancia emocional o contextual (Bernard et al., 2020).

#### 4.5 Red de Atención Dorsal

La Red de Atención Dorsal (RAD) es bilateralmente compuesta e incluye la corteza intraparietal (IPS) y el campo ocular frontal (FEF), siendo responsable de la orientación voluntaria de la atención hacia estímulos relevantes, guiada por metas e intenciones del individuo (Corbetta & Shulman, 2002; Vossel et al., 2014). Juega un papel central en la codificación de mapas espaciales y en la selección de estímulos basados en su relevancia, mientras que el FEF está involucrado en la planificación y ejecución de movimientos oculares y en el mantenimiento de la atención visual, interactúa con la RAV para coordinar la atención dirigida por metas (*top-down*) y la atención capturada por estímulos externos (*bottom-up*), garantizando flexibilidad en el control atencional (Corbetta & Shulman, 2002).

### 5. Alteraciones cerebrales en el TAG

Con los recursos modernos de neuroimagen, tenemos una ventana *in vivo* para fenómenos que ocurren en los cerebros de los pacientes portadores de diversas patologías. Dividiremos el abordaje de los hallazgos en los pacientes con TAG en estructurales morfométricas y de conectividad, y esta última subdividida entre alteraciones de conectividad estructural y funcional.

#### 5.1 Alteraciones morfométricas en el TAG

El grado de resolución espacial con los aparatos de RMN ha experimentado incrementos impresionantes en las últimas décadas, con imágenes extremadamente detalladas de RMN *ultra high-field* con aparatos de 7T, como en el estudio de Cormie et al. (2022). Gran parte de los trabajos se han centrado en alteraciones del volumen de sustancia gris en áreas de interés para el procesamiento emocional, como la CPFdl, la amígdala y la CCA.

Por ejemplo, Madonna et al. (2019) destacan reducciones en el volumen de la CPFdl y alteraciones en la sustancia blanca (en la anisotropía fraccionada del fascículo unciforme), sugiriendo un comprometimiento en la conectividad entre regiones límbicas y prefrontales. Estas alteraciones estructurales se asocian frecuentemente con déficits en la regulación emocional y en el control inhibitorio (Madonna et al., 2019).

Sin embargo, hay otros puntos de vista en este tema. Harrewijn et al. (2021) llevaron a cabo un análisis de RMN de alta calidad de imagen en 28 centros de investigación, con la evaluación de 1020 exámenes de pacientes portadores de TAG y 2999 controles, con edades de 5 a 90 años, no demostrando diferencias volumétricas corticales o subcorticales significativas, incluso al controlar por sexo, edad u otros parámetros relevantes.<sup>9</sup>

Xie et al. (2021) destacan que, durante la adolescencia, el desarrollo estructural y funcional de la CPF es más lento en comparación con el de la amígdala, resultando en un control *top-down* insuficiente sobre las respuestas emocionales. Además, el volumen reducido del hipocampo en adolescentes fue identificado como un factor de riesgo biológico para el TAG, comprendiendo algún trastorno en la extinción del miedo y en la

---

<sup>9</sup> En un análisis de subgrupo, se evidenció solo un aumento del diencefalo ventral en hombres con TAG en comparación con aquellos sin el trastorno. Se plantean como hipótesis para estas inconsistencias en la literatura las diferencias metodológicas, como variaciones en los criterios diagnósticos, tamaños muestrales y técnicas de análisis de neuroimagen (Harrewijn et al., 2021).

regulación emocional (Xie et al., 2021). Por lo tanto, aunque hay consenso sobre la relevancia de las diferencias morfométricas de regiones como la amígdala, la CCA y la CPFdl en el TAG, algunas disparidades entre los estudios que analizan el problema desde el punto de vista estructural destacan la necesidad de una mayor estandarización metodológica en este sentido. Por eso, el análisis desde una perspectiva, no solo de cuáles regiones presentan alguna discrepancia en un momento dado, sino que también de cómo interactúan entre sí, se vuelve de suma importancia.

## 5.2 Alteraciones de conectividad estructural en el TAG

Tromp et al. (2012) estudiaron la conectividad estructural entre la CCA (involucrada en la anticipación de estímulos emocionales y en la modulación de la respuesta al miedo) y la amígdala, a través de la cual se utiliza el fascículo uncinado para su interconexión. Ellos demostraron que los pacientes con TAG tenían menor integridad estructural en el fascículo uncinado bilateralmente, y que esta reducción fue más pronunciada en pacientes sin comorbilidades, sugiriendo que el TAG aislado está fuertemente asociado a déficits estructurales (Tromp et al., 2012).

Otros autores que investigaron esta misma estructura de interconexión fueron Kim & Whalen (2009), quienes evaluaron el rasgo de ansiedad a través de la escala IDARE y parametrizaron tales datos paralelamente a los hallazgos de anisotropía fraccional y con pruebas de activación de la amígdala con captación por RNMF. Los datos de este trabajo revelaron una menor conectividad estructural entre la CPFvm en los pacientes con mayores puntuaciones de IDARE-rasgo a través del fascículo uncinado, que se encontraba en menores volúmenes en los pacientes portadores del rasgo. No se demostró relación entre la reacción a las caras de miedo y la escala IDARE-rasgo (Kim & Whalen, 2009), lo que corrobora la proposición de LeDoux y Pine (2016), en la cual no solamente la amígdala, sino que la disfunción de otras áreas cerebrales (como el NLET) en este aspecto serían necesarias para el TAG.

Otro estudio interesante en este aspecto es el de Eden et al. (2015), que también evalúa la integridad estructural de conectividad entre la amígdala y la CPF a través del fascículo uncinado. Utilizando RNMD, IDARE, escalas WAIS-III y cuestionario de regulación emocional, los participantes (sin TAG clínicamente diagnosticada) fueron sometidos a análisis entre los grupos con alto y bajo rasgo de ansiedad.

A través de regresión jerárquica múltiple, analizando de modo separado la conectividad entre las estructuras de cada hemisferio y las escalas utilizadas, concluyeron que hay una menor integridad estructural entre la amígdala, la CPFvm y la CPFof en el hemisferio derecho de los pacientes con alto rasgo de ansiedad, mientras que la integridad estructural entre todas las regiones estudiadas de la CPF (CPFvm, CPFof, CPFdl y CPFdm) fue mayor en individuos que utilizaban más estrategias de reevaluación emocional.<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> Estos hallazgos se alinean con teorías de lateralización de la regulación emocional, donde, por ejemplo, Bernard et al. (2020), complementan esta perspectiva al destacar la lateralización estructural en redes de conectividad, como el fascículo longitudinal superior y el fascículo arqueado, reforzando la especialización hemisférica en funciones emocionales y lingüísticas.

### 5.3 Alteraciones de conectividad funcional

Teniendo en cuenta las áreas cerebrales de interés en el TAG, tales como la amígdala, la CPF y la ínsula, diversos investigadores evaluaron las relaciones funcionales entre tales estructuras. Kim et al., 2011 buscaron evaluar a través de RNMF los patrones de conectividad entre la amígdala y la CPFdm y CPFvm, evaluando a los individuos sin diagnóstico clínico de TAG, pero con puntuaciones altas en el IDARE en la RNMF durante la exposición a rostros con emociones y en reposo. Como resultado, se observó que la conectividad negativa normalmente observada entre la amígdala y la CPFdm en reposo fue atenuada en individuos con alto rasgo de ansiedad, sugiriendo una reducción en la capacidad de la CPFdm para modular la actividad de la amígdala, mientras que la conectividad positiva normalmente observada entre la amígdala y la CPFvm fue invertida, manifestándose como conectividad negativa en individuos con alto rasgo de ansiedad, lo cual es consistente con un trastorno en la regulación emocional mediada por la CPFvm (Kim et al., 2011). De este modo, se infiere que la CPFdm tiene un papel inhibitorio sobre la amígdala, mientras que la CPFvm desempeña funciones más complejas como la promoción de la extinción de respuestas emocionales, modulando la actividad amigdaliana (Kim et al., 2011).

Aunque este estudio no haya detallado las subdivisiones de la amígdala, otros lo han hecho y han analizado en relación con estas mismas estructuras corticales, evaluando a pacientes portadores de TAG. En el caso del estudio de Porta-Casterás et al. (2020), se evaluaron pacientes con TAG e individuos sin TAG con más o menos síntomas crónicos de preocupación (*worryness*) en relación con la conectividad entre la amígdala basolateral y centromedial, la CPFvm y la CPFdm.

Se demostró una alteración de conectividad entre la amígdala basolateral izquierda y la CPFvm, con un aumento de conectividad funcional en los individuos con TAG, correlacionada de manera significativa con la escala ASI-3, que evalúa la sensibilidad del sujeto a la ansiedad (Porta-Casterás et al., 2020). Dado que se trata de un estudio seccional pequeño y utilizando RMN 1.5T, aunque no demuestre con poder estadístico suficiente la relación de la IDARE con los hallazgos allí descritos, es un indicativo de que características individuales ligadas a la sensibilidad a la ansiedad son relevantes en el TAG (Porta-Casterás et al., 2020).

Analizando cerebros de pacientes con lesión bilateral de la CPFvm, Motzkin et al. (2015) pudieron demostrar patrones de actividad amigdaliana en reposo y durante la apreciación de imágenes emocionalmente aversivas alteradas en estos pacientes, y aunque tales pacientes no presentaban diagnóstico de TAG o trastornos del estado de ánimo, ellos presentaban disfunciones de control emocional, donde encontraron aumento de reactividad de la amígdala derecha y aumento de conectividad funcional en reposo entre la amígdala derecha y la corteza temporal anterolateral derecha, permitiendo la inferencia del papel inhibitorio de la CPFvm sobre los núcleos amigdalinos (Motzkin et al., 2015).

Gold et al. (2016) investigaron la conectividad funcional en RNMF de cerebro entero con foco en la amígdala y la CPFvm en el contexto de la ansiedad y el desarrollo a través de las escalas SCARED (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders) y PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale) para jóvenes, e IDARE para adultos, y a través de una tarea de discriminación entre estímulos amenazantes, el estudio analizó cómo la conectividad amígdala-CPFvm varía en función de la ansiedad, la edad, los procesos de adquisición y extinción de la reacción de miedo a estímulos amenazantes con medición de datos psicofisiológicos.

Los principales hallazgos fueron que la conectividad entre la amígdala izquierda (y no la derecha) y el CPFvm en jóvenes ansiosos fue negativa durante la evaluación de amenaza, mientras que los adultos ansiosos mostraron conectividad positiva (sugiriendo un cambio en el acoplamiento de estas regiones a lo largo del desarrollo). Por otro lado, la conectividad con la ínsula izquierda en jóvenes mostró conectividad negativa, mientras que los adultos presentaron conectividad positiva durante la evaluación de amenaza (Gold et al., 2016).<sup>11</sup>

A pesar del conocimiento de la microanatomía amigdalina, se conoce la dificultad del análisis mediante la RNMf de sus subnúcleos. Estudios como el de Sawada et al. (2022), a través del uso de electrodos cerebrales profundos y superficiales en pacientes portadores de epilepsia, permiten el estudio *in vivo* con captación de potenciales evocados y alteraciones en RNMf en partes cerebrales distantes de la amígdala siguiendo la excitación eléctrica de las diferentes regiones amigdalinas.

Los citados autores subdividieron la amígdala en región lateral (comprendiendo los núcleos basolateral y lateral) y medial (comprendiendo núcleos basomedial y cortical), dada su conectividad. Este hecho está bien descrito en el estudio, detallando el patrón de dispersión de las despolarizaciones en el cerebro tras la estimulación amigdalina. El estudio sugiere la existencia de conexiones de primera y segunda orden, basándose en la cronología de la propagación de los potenciales evocados (es-TT), con la estimulación de la amígdala lateral presentando respuestas iniciales de primera orden en la CCA y la CPFof con latencias en torno a 15 ms, seguidas por respuestas en regiones de segunda orden, como la región lateral de la CPF, la corteza sensitivo-motor y la corteza parietal con latencias alrededor de 150 ms.

Esta cascada de eventos revela una jerarquía funcional, donde las regiones de primera orden, más cercanas a la amígdala, desempeñan papeles preambulares en la integración emocional y autonómica, mientras que las regiones de segunda orden participan en funciones más complejas como el procesamiento cognitivo y la integración sensorial, incluyendo interacciones amplias entre redes, como precúneo–circunvolución frontal superior, y CCP–giro temporal medio.

En cambio, las estimulaciones en la región medial revelaron un patrón diferente, con respuestas de corta latencia (alrededor de 15 ms) observadas en regiones de primera orden (CPFof y CCA), aunque con amplitudes menores y latencias más largas que en la estimulación lateral, y posteriormente con propagación a regiones de segunda orden, como la corteza temporal medio y parietal, con latencias en torno a 150 ms. Esta dinámica refleja el papel de la subdivisión medial en funciones emocionales y autonómicas, con menor involucramiento en redes sensoriomotoras y cognitivas en comparación con la porción lateral (Sawada, et al. 2022).<sup>12</sup>

Aún en estudios que analizan la conectividad funcional de áreas de interés, algunos estudios demuestran aspectos del TAG y rasgos de ansiedad durante tareas

---

<sup>11</sup> Las diferencias entre jóvenes y adultos denotan cierta influencia del desarrollo en la conectividad amígdala-CPFvm, algo corroborado por Xie et al. (2021), y las regiones alteradas también confluyen con otros trabajos (Porta-Casterás et al., 2020; Motzkin et al., 2015; Kim et al., 2011). Por último, relacionadas con la ansiedad emergieron solo cuando la atención se dirigió a características de la amenaza, sugiriendo que la conectividad es sensible al contexto (Gold et al., 2016).

<sup>12</sup> Aunque con limitaciones relevantes (análisis de un solo hemisferio, simplificación anatómica, ausencia de control entre estados de sedación o no), proporciona información valiosa sobre la conectividad de estas regiones cerebrales (Sawada, et al. 2022).

específicas. Basten et al. (2011) investigaron de qué modo el rasgo de ansiedad modula la eficiencia neural durante el control inhibitorio. Seleccionaron grupos con rasgos de alta (IDARE-rasgo > 40) y baja ansiedad (IDARE-rasgo < 40) y realizaron la prueba de *stroop* durante la adquisición de imágenes de RNMf. Demostraron que aquellos participantes con alto rasgo presentaron mayor activación en la CPFdl y menor conectividad funcional con la unión frontal inferior y la CCA dorsal, sugiriendo que este rasgo reduce la eficiencia neural y por lo tanto exige mayor esfuerzo compensatorio para realizar tareas neutras (Basten et al., 2021).

Otros datos interesantes fueron obtenidos por Baur et al. (2013) en su exploración de la conectividad funcional y estructural entre la ínsula anterior y la amígdala basolateral en 32 individuos sanos, correlacionadas con IDARE estado y rasgo. La conectividad funcional en la RNMf entre las regiones de la ínsula y la amígdala se correlacionó positivamente con el IDARE-estado, mientras que la difusividad axial en la RNMd se correlacionó con el IDARE-rasgo, sugiriendo que la conectividad entre ellas puede ser un biomarcador de ansiedad (Baur et al., 2013).

Por último, el grupo de Stein et al. (2007) examinó la activación y conectividad funcional en 32 individuos sanos divididos entre IDARE-rasgo alta (> 40) y baja (< 40) durante una tarea de caras emocionales en RNMf, donde aquellos con puntuación >40 presentaron mayor activación bilateral en la amígdala y en la ínsula, mientras que el grupo <40 mostró mayor conectividad prefrontal-límbica, indicando que la hiperactividad en la amígdala y en la ínsula puede ser un endofenotipo funcional asociado a la propensión a la ansiedad (Stein et al.2007)

#### 5.4 Alteraciones de conectividad funcional en redes más amplias

Cambiando un poco la perspectiva de circuitos cerebrales más circunscritos a redes más amplias, es posible obtener evidencias robustas del impacto de la ansiedad en el funcionamiento cerebral. Bijsterbosch et al. (2014) evaluaron a individuos sin TAG mediante fMRI en estado de reposo, analizando IDARE-rasgo y estado, además de investigar las subdimensiones cognitiva y fisiológica de la ansiedad.

A través del análisis de áreas de interés cerebrales relacionando *seeds* y lugares clásicamente implicados con la ansiedad y otras áreas cerebrales sin esta característica, obtuvieron como resultados en la ínsula una reducción de la conectividad entre sus partes posterior y anterior y entre la ínsula y redes subcorticales (redes amígdalo-hipocampal, CPF medial y CPFof-subcortical) cuando se evaluó la dimensión de ansiedad fisiológica, y en el caso de ansiedad general con reducción de la conectividad de la ínsula con redes subcorticales prefrontales, aumento de conectividad funcional en la red de modo estándar (frontoparietal-CCP-precúneo) en una dimensión de ansiedad cognitiva (y reducida esta conectividad en la ansiedad fisiológica), y alteraciones en la conectividad amigdalina, con aumento de conectividad con CCA<sup>13</sup> correlacionada con puntuaciones más altas de IDARE-rasgo y subdimensión fisiológica de la ansiedad, así como asociación negativa entre la conectividad con la CPFvm y puntuación de IDARE-rasgo, así como otros estudios, sugiriendo déficits en la regulación emocional (Bijsterbosch et al.,2014).

En el caso del trabajo de Makovac et al. (2018), se analizó la conectividad cerebral global, así como la local amigdalina, utilizando un análisis basado en teoría de grafos para medir la eficiencia de un sistema dado. Pacientes portadores de TAG y controles fueron

---

<sup>13</sup> Llamado en el artículo de corteza cingular medio anterior.

sometidos a pruebas de IDARE-rasgo y estado, así como al Cuestionario de Disposición a la Preocupación Penn State (PSWQ), Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) y Escala de Intolerancia a la Incertidumbre (IUS), siendo evaluados mediante RNMf con áreas de interés de acuerdo con el TAG (Makovac et al., 2018).

Conceptos como conectividad global (organización de los nodos), eficiencia (conectividad en relación con la rapidez de la transmisión de información en un sistema) y centralidad de intermediación (mide la influencia de un nodo en la comunicación en el sistema) fueron designados para explicar los hallazgos dentro del marco propuesto, teniendo como resultados una conectividad global reducida en los pacientes portadores de TAG.

En el análisis de las localidades se puede observar una mayor centralidad de intermediación de la amígdala derecha (asociada con puntuaciones mayores de PSWQ), en la CCA había menor eficiencia (relacionada positivamente con IDARE-rasgo), reducción de conectividad en el lóbulo parietal superior (inversamente proporcional al IDARE-rasgo) y reducción de centralidad de la corteza temporal media (indicando comunicación menos efectiva intra e interregional) (Makovac et al., 2018).

El trabajo de Saviola et al. (2020) exploró las diferencias estructurales y funcionales entre ansiedad rasgo y estado en individuos saludables a través del IDARE, RNMD y RNMf, con resultados que apuntan a que la ansiedad rasgo está relacionada con alteraciones estructurales en regiones límbicas (corteza cingulada, temporales, frontales) y el cerebelo, con reducciones volumétricas en el precúneo y cuneo.

Desde el punto de vista funcional, se observó una mayor conectividad en la RND en los giros frontal superior y medio, y, por otro lado, la ansiedad estado no presentó correlaciones estructurales significativas, pero fue asociada a una mayor conectividad funcional en la RND (*precuneus*) y en la RS (ínsula), sugiriendo que la ansiedad rasgo refleja cambios estructurales, mientras que la ansiedad estado está más ligada a alteraciones funcionales, ya que la RND fue asociada a la rumiación y pensamientos autogenerados, mientras que la RS está involucrada en la detección de estímulos relevantes (Saviola et al, 2020). A pesar de las limitaciones, como el tamaño muestral pequeño y el uso de una única medida psicométrica, el estudio destaca potenciales biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento de trastornos de ansiedad, enfatizando el papel complementario de la RND y RS (Saviola et al. 2020).

Wang et al., (2021) analizaron la conectividad funcional en estado de reposo en la RMN cerebral total de pacientes sin diagnóstico previo de depresión o ansiedad a través de un enfoque de Modelo Predictivo Basado en Conectoma (MPBC). Como se cita en el artículo, el trabajo de Sprooten et al. (2017) muestra el efecto que los estudios basados en tareas y en áreas de interés (ROI) tienden a sobrevalorar los hallazgos de RNMf (aumentando la probabilidad de sesgo de confirmación), y, por eso, enfoques más amplios, para ser más específicos, necesitan modelaciones adecuadas (Wang et al., 2021).

En este contexto, el paralelo de evaluación se basó en las escalas Inventario de Ansiedad de Beck, Escala de Depresión de Zung e IDARE-rasgo, y como resultado, la MPBC fue eficaz en predecir los niveles de ansiedad, observándose una relación positiva entre la ansiedad y las redes del sistema límbico y CPF medial y CPCvl, capaz de predecir con robustez puntuaciones más altas de IDARE-rasgo (Wang et al., 2021). Algunas limitaciones del estudio son la presencia de algunos individuos con depresión leve a

severa previamente sin diagnóstico, así como el tamaño de la muestra, además de la falta de RNMF con tareas específicas (Wang et al., 2021)

Una tecnología diferente fue utilizada por Duan et al. (2020) para evaluar funcionalmente el cerebro, a través de espectroscopia funcional de infrarrojo cercano, que es una técnica de imagen que permite la medición de la oxigenación de regiones cerebrales de manera no invasiva (evaluando con alta resolución temporal solo el metabolismo cortical), conduciendo la medición en 96 adultos sanos durante 7 minutos, y seguida de la aplicación de IDARE-rasgo y estado.

Como resultado, lograron correlacionar niveles más altos de IDARE-estado con disfunciones en la conectividad entre la RND (más activa) relacionada negativamente con la actuación de la RAD (Duan et al., 2020), donde scores más altos de IDARE-estado se correlacionaron positivamente con conectividad funcional positiva entre la RCE con otras redes, imaginando que ella ayude en la integración de información entre redes orientadas a procesos internos (RND) y externos (RAD), además de priorizar estímulos relevantes (RS) (Duan et al., 2020). Sin embargo, en estados de ansiedad, esta integración puede ser disfuncional, contribuyendo a dificultades en regular emociones y atención (Duan, et al., 2020).

El estudio de Li et al. (2024) buscó relaciones entre los patrones de Homogeneidad Regional (HoRe, o en inglés ReHo) con los mecanismos genéticos y neurobiológicos subyacentes a la ansiedad analizada por IDARE estado y rasgo. Reclutando imágenes de RNMF en estado de reposo de 214 jóvenes adultos, los patrones de activación cerebral de HoRe fueron relacionados con los mapas de expresión génica en el tejido cerebral (JuBrain Cytoarchitectonic Atlas, Allen Human Brain Atlas), mapas de densidad de receptores de neurotransmisores y mapas de mielinización (Li et al., 2024).

El proceso de análisis fue el cálculo del IDARE-delta (calculado como la diferencia de los puntajes entre IDARE-rasgo e IDARE-estado, reflejando la inestabilidad o reactividad emocional en respuesta a estímulos), seguido del mapeo del HoRe, correlación del IDARE-delta y el mapa de HoRe, y al final la integración topográfica de las áreas de HoRe con los mapas de las bases de datos (Li et al., 2024).

De esto se pueden inferir las alteraciones neurobiológicas, metabólicas y genéticas relacionadas con la variación en los niveles de ansiedad, siendo que, los resultados revelaron que niveles más altos de IDARE-rasgo y el IDARE-delta estaban más fuertemente asociados a funciones de redes corticales (como la RAD y RS), siendo que el IDARE-delta también se correlacionó positivamente con déficits perceptuales en redes visuales y sensoriomotoras (Li et al., 2024).

El análisis transcriptómico reveló que los genes relacionados con los hallazgos IDARE-rasgo estaban involucrados en el metabolismo y la biosíntesis (relacionados con el mantenimiento celular y la homeostasis), mientras que los asociados a los niveles de IDARE-delta estaban ligados al estrés oxidativo y la respuesta a estímulos (relacionados con procesos dinámicos y reactivos) (Li et al., 2024). Por lo tanto, esto apunta a la conclusión de que el IDARE-rasgo y el IDARE-delta tienen bases biológicas distintas, y mientras que el IDARE-rasgo refleja alteraciones metabólicas básicas, las fluctuaciones de ansiedad indican una mayor sensibilidad a factores ambientales y estresores, con impacto en procesos celulares dinámicos como el estrés oxidativo (Li et al., 2024)<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> A pesar de sus contribuciones, el estudio fue limitado por la exclusión de regiones subcorticales, como la amígdala, y por la generalización restringida a jóvenes adultos de la población Han china (Li et al., 2024).

## 5.5 Revisiones sistemáticas y metaanálisis

En términos más amplios, tenemos estudios de revisiones sistemáticas y metaanálisis que destilan los hallazgos de los principales estudios relacionados con la conectividad funcional en el TAG. Sylvester et al. (2012) realizaron el enfoque de alteraciones en la conectividad cerebral relacionando las principales redes funcionales cerebrales, en particular la RS (en el estudio también llamada red cíngulo-opercular). Se enumeraron trabajos que demuestran potenciales evocados relacionados con el error (*error-related negativity*) que presentan mayor amplitud en los pacientes con TAG y rasgo de ansiedad por el IDARE, reflejando una mayor función de la RS ante el error del individuo, además de una menor conectividad de esta red con la RCE (llamada en el estudio red fronto-parietal) (Sylvester et al., 2012).

En la RCE, la ansiedad rasgo elevada está asociada a perjuicios en el control ejecutivo, demostrado por la reducción de la actividad en regiones de la CPFdl durante tareas de conflicto de respuesta en la RNMF (Sylvester et al., 2012). La RAV también presenta alteraciones, con un aumento del compromiso atencional en estímulos visuales amenazantes, un desacoplamiento perjudicado de ellos y una evitación emocional posterior en individuos con puntuaciones más altas en la IDARE rasgo en la evaluación por *cueing* exógeno, además de que otros trabajos informan un aumento de la actividad en la CPFvl durante tareas no emocionales en la RNMF (Sylvester et al., 2012). En la RND se observó una reducción de la actividad en el CCAsg en individuos con TAG durante tareas de regulación emocional (Sylvester et al., 2012).

Una de las maneras de interpretar estos datos es que la alteración en una de las redes citadas puede llevar a disfunción en las demás, contribuyendo a la constelación de síntomas del TAG, además de demostrar la complejidad y heterogeneidad de comportamientos en los individuos propensos al TAG o que ya han manifestado la enfermedad (Sylvester et al., 2012).

En la revisión de Madonna et al. (2019), también se incluyeron resultados sobre conectividad funcional además de aquellos sobre alteraciones estructurales ya mencionadas. En esta revisión, los principales hallazgos a lo largo de los estudios fueron la conectividad reducida entre la amígdala izquierda y la CPFdl, mientras que la conectividad entre la amígdala derecha y regiones como el cerebelo, la ínsula y el putámen estaba aumentada, sugiriendo una regulación emocional perjudicada e hiperactividad en circuitos relacionados con la respuesta al estrés, además de una conectividad funcional aumentada entre la amígdala y el polo temporal (Madonna et al., 2019). En cuanto a la conectividad funcional en reposo, esta revisión enfatizó estudios que demostraron que la gravedad de la preocupación se relacionó de manera inversamente proporcional con la conectividad funcional entre la CCP y la CPF medial, además de que cuanto mayor el tiempo de TAG, mayor la conectividad funcional entre la CCP y la ínsula (Madonna et al., 2019).

Weber-Goericke y Muehlhan (2019) realizaron un metaanálisis de estudios con RNMF (excluyendo aquellos basados en ROI), enfocándose en estudios que investigan el procesamiento emocional en individuos con preocupación excesiva. A través de un metaanálisis basada en coordenadas, pudieron identificar un *cluster* significativo en el hemisferio izquierdo que abarca el giro frontal medio, el giro frontal inferior y la ínsula anterior, consistentemente asociado a patrones aberrantes de activación en individuos con preocupación excesiva, y que este *cluster* está funcionalmente conectado a regiones RS y

partes de la RND, sugiriendo que el clúster actúa como un nodo integrador entre redes de procesamiento emocional y cognitivo (Weber-Goericke & Muehlhan, 2019), al igual que el estudio de Saviola et al. (2020).<sup>15</sup>

El metaanálisis de Kolesar et al. (2019) revisó la conectividad funcional en pacientes con TAG en comparación con controles sanos, evidenciando a lo largo de los estudios una reducción de la conectividad entre la amígdala y la CPFdl (disfunción en el control *top-down* de la regulación emocional), resultados mixtos de la conectividad entre la amígdala y la CCA,<sup>16</sup> conectividad alterada en la RND (asociadas a la rumiación y al foco autorreferencial), reducciones en la conectividad de la RCE en pacientes con TAG (que puede estar relacionada con dificultades de concentración), y alteraciones de conectividad con el cerebelo, con conectividad funcional reducida en su región anterior y aumentada en la región posterior, posiblemente relacionadas con la regulación emocional y el procesamiento de conflictos (Kolesar, et al., 2019).

Una de las críticas a los trabajos es, a veces, la falta de seguimiento longitudinal de los pacientes y su relación con los cambios en la RNMf. Por eso, Schrammen et al. (2022), en un metaanálisis de estudios longitudinales de RNMf basados en tareas, investigaron los cambios asociados a la psicoterapia en trastornos de ansiedad. Los principales hallazgos son la hiperactivación de regiones límbicas en el TAG (comprendiendo la amígdala, la ínsula y la CCA), con reducción de esta activación excesiva después de la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC), así como cambios heterogéneos en el patrón de activación de la CPF después de la psicoterapia (Schrammen et al. 2022).<sup>17</sup>

Por fin, el metaanálisis de Zugman et al. (2023) tuvo como objetivo principal identificar alteraciones consistentes en la conectividad funcional en estado de reposo en pacientes con trastornos de ansiedad comparados con controles, incluyendo trabajos con uso de fMRI para investigar conectividad funcional (en pacientes con diagnóstico clínico de TAG, trastorno de pánico, fobia social, etc.), y que tengan reportadas las coordenadas de conectividad, ya sea basada en *seed* u otros enfoques, como Amplitud de las Fluctuaciones de Baja Frecuencia (AFBF), Análisis Independiente de Componentes (AIC) o HoRe (Zugman et al., 2023).

En los 29 estudios incluidos (totalizando 1.506 participantes), la amígdala fue la región *seed* más frecuentemente utilizada, siendo identificada hipoconectividad entre la

---

<sup>15</sup> El análisis conductual reveló que el *cluster* está asociado a procesos cognitivos, como lenguaje, memoria explícita y procesamiento emocional, y, en particular, el giro frontal inferior, fue relacionado con la producción de habla interna y la inhibición de pensamientos repetitivos, mientras que el giro frontal medio mostró conexiones con la RND, implicando pensamientos autorreferenciales y rumiativos (Weber-Goericke & Muehlhan, 2019).

<sup>16</sup> Que pueden deberse a la gravedad de los síntomas o a la heterogeneidad clínica, siendo que la reducción en la conectividad se observó más frecuentemente en estudios que usaron la amígdala como región *seed* derivadas de estudios basados en ROI, denotando cautela en la interpretación de estos resultados (Kolesar, et al., 2019).

<sup>17</sup> Cabe destacar que, según la metodología de inclusión de trabajos, se excluyeron del análisis aquellos que utilizan evaluación funcional basada en ROI, disminuyendo la base poblacional estudiada, y ya sabiendo de las diferencias en el patrón de hiperactividad amigdalina entre los diferentes trastornos de ansiedad, así como las diferencias en la activación de la CPF dependiendo de la tarea utilizada para la evaluación y el tipo específico de trastorno, no fue posible delinear un perfil específico de cambios en la RNMf para el TAG en respuesta a la psicoterapia (Schrammen et al., 2022).

amígdala y la CPF medial, incluyendo el giro frontal medial y la CCA, sugiriendo disfunción en la regulación emocional en pacientes con trastornos de ansiedad. Sin embargo, este resultado no fue considerado robusto contra sesgo de publicación (Zugman et al., 2023). Tampoco se encontraron *clusters* significativos para los contrastes "controles > pacientes" o "controles < pacientes", reflejando la alta variabilidad metodológica y la heterogeneidad de los estudios incluidos (Zugman et al., 2023).

Además del análisis de conectividad basado en *seed* (enfocado en ROI), los estudios cuya metodología se basan en la evaluación de la AFBF indicaron alteraciones en regiones como la CPFdm y el precúneo, las evidencias de HoRe mostraron reducción en el CCA y el giro frontal inferior, y, por último, los estudios que utilizan el método de AIC no fueron incluidos en el meta-análisis debido a la heterogeneidad metodológica (Zugman et al., 2023).<sup>18</sup>

## 6. Conclusión

Como fue posible observar a lo largo de la presente revisión, el TAG presenta correspondientes alteraciones morfométricas, de conectividad estructural y de conectividad funcional, tanto en áreas específicas del cerebro, como en redes neuronales más amplias, y tales alteraciones están relacionadas de modo objetivo con variaciones en los scores de diversos instrumentos de evaluación psicológica, de entre los cuales se destaca el IDARE por su efectiva capacidad de evaluación.

Dichas evidencias están consignadas en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis, como las que fueron presentadas y analizadas en este texto. El método de investigación que empleamos en el presente estudio, pese a no ser un examen exhaustivo de toda la bibliografía disponible sobre el asunto, pareció más que suficiente para integrar las informaciones necesarias a la formulación de las conclusiones aquí presentadas.

Sin embargo, sería de especial interés dar continuidad a esta línea de investigación, en el sentido de desarrollar también revisiones bibliográficas sistemáticas y metaanálisis a fin de profundizar el conocimiento, desde el punto de vista neurológico, del papel y de las contribuciones de los instrumentos de evaluación psicológica en general, y del IDARE en particular, en el estudio de la efectividad clínica de los diversos métodos psicoterapéuticos.

---

<sup>18</sup> Incluso en la tabla de resumen de las características de los artículos evaluados, Zugman et al. (2023) citan a Bijsterbosch et al. (2018) como si el IDARE no sirviera para analizar la conectividad límbica, sin embargo, los propios autores mencionan esto como una cuestión muestral, dado que el estudio de Bijsterbosch et al. (2014) correlaciona con éxito dimensiones del afecto ansioso a través del IDARE con patrones de RNMF en estado de reposo, y los resultados de este mismo estudio sirven de base para el trabajo de 2018.

## Referencias bibliográficas

American Psychiatric Association. (2022). Anxiety disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). Augustine, J. R. (1985). The insular lobe in primates, including humans. *Brain Research Reviews*, 7(3), 251-280. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(85\)90014-2](https://doi.org/10.1016/0165-0173(85)90014-2)

Barnett, A. J., Reilly, W., Dimsdale-Zucker, et al. (2021). Intrinsic connectivity reveals functionally distinct cortico-hippocampal networks in the human brain. *PLOS Biology*, 19(9), e3001059. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001059>

Bastin, J., Deman, P., David, O., et al. (2017). Direct Recordings from Human Anterior Insula Reveal its Leading Role within the Error-Monitoring Network. *Cerebral Cortex*, 27(2), 1545-1557. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx136>

Baur, V., Hanggi, J., & Jäncke, L. (2013). Resting-state functional and structural connectivity within an insular-opercular network in PTSD. *Human Brain Mapping*, 34(11), 3032-3045. <https://doi.org/10.1002/hbm.22123>

Basten, U., Stelzer, J., & Fiebach, C. J. (2011). Trait anxiety modulates the neural efficiency of inhibitory control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(7), 2283-2296. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21568>

Bernard, F. J., Lemee, J. M., Mazerand, E., et al. (2020). The ventral attention network: The mirror of the language network in the right brain hemisphere. *Cortex*, 128, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.03.002>

Bijsterbosch, J. D., Smith, S., et al. (2014). Resting state correlates of subdimensions of anxious affect. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(10), 1349-1356. <https://doi.org/10.1093/scan/nst124>

Bijsterbosch, J. D., Ansari, T. L., Smith, et al. (2018). Stratification of MDD and GAD patients by resting state brain connectivity. *NeuroImage: Clinical*, 20, 1006-1014. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.10.010>

Bubb, 2018: Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C., & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 104-127. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>

Buff, C., Brinkmann, L., Bruchmann, M., et al. (2017). Activity alterations in the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala during threat anticipation. *Biological Psychiatry*, 82(4), 254-263. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.010>

Carlen, M. (2017). What constitutes the prefrontal cortex?. *Science*, 358(6362), 478-482. <https://doi.org/10.1126/science.aan8807>

Cavalcanti Neto, L. H. Proyecto de ensayo clínico controlado para evaluación de la efectividad terapéutica del enfoque psicológico aristotélico-tomista. In: CONGRESO VIRTUAL INTERNACIONAL DE PSIQUIATRÍA, PSICOLOGÍA Y SALUD MENTAL – INTERPSIQUIS, 25, mayo 2024. Disponible en: <https://psiquiatria.com/bibliopsiquis/proyecto-de-ensayo-clinico-controlado-para-evaluacion-de-la-efectividad-terapeutica-del-enfoque-psicologico-aristotelico-tomista>. Acceso en: 14 mar. 2025.

- Centanni, T., Janes, A. C., Haggerty D. L., et al. (2021). Better living through understanding the insula: Why subregions have distinct functional roles. *Brain Structure and Function*, 226(6), 1793-1810. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02205-x>
- Cerliani, L., Thomas, R. M., Jbabdi, S., et al. (2011). Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of the human insular cortex. *NeuroImage*, 56(3), 1043-1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.022>
- Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, et al. (2021). The Anatomy of the Hippocampus. In R. Pluta (Ed.), *Cerebral Ischemia*. Brisbane (AU): Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.hippocampus>
- Cloutman, L. L., Binney, R. J., Drakesmith, M., et al. (2012). The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *NeuroImage*, 59(4), 3514-3521. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.016>
- Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, et al. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neuroscience*, 16(9), 1348-1355. <https://doi.org/10.1038/nn.3470>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201-215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cormie, M. A., Kaya, B., Hadjis, G. E., et al. (2023). Insula-cingulate structural and functional connectivity: an ultra-high field MRI study. *Cerebral Cortex*, 33(17), 9787-9801. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad244>
- Dabrowska, J., & Beyeler, A. (2020). Neuronal diversity of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis. *Nature Neuroscience*, 23(5), 669-677. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0637-3>
- Dennis, E. L., Gotlib, I. H., Thompson, P. M., & Thomason, M. E. (2011). Anxiety modulates insula recruitment in resting-state functional connectivity. *Journal of Neuroscience*, 31(36), 12880-12891. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1858-11.2011>
- Downar, J., & Daskalakis, Z. J. (2013). New targets for rTMS in depression. *Brain Stimulation*, 6(3), 325-337. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.018>
- Duan, L., Van Dam, N. T., Ai, H., & Xu, P. (2020). Intrinsic organization of cortical networks predicts state anxiety: an fNIRS study. *Translational Psychiatry*, 10(1), 402. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01088-7>
- Eden, A. S., Schreiber, J., Anwander, et al. (2015). Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 35(15), 6020-6027. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1805-14.2015>
- Eickhoff, S. B., Yeo, B. T. T., & Genon, S. (2016). Imaging-based parcellations of the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(11), 626-639. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.85>

Ell, S. W., Helie, S., & Hutchinson, S. (2011). Contributions of the basal ganglia to category learning: How do patients with Parkinson's disease learn categorically structured information? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(1), 169-183. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21420>

Fonzo, G. A., & Etkin, A. (2017). Affective neuroimaging in generalized anxiety disorder: An integrated review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 169-179. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/gfonzo>

Garell, P. C., Bakken, H., Greenlee, et al. (2013). Functional Connection Between Posterior Superior Temporal Gyrus and Ventrolateral Prefrontal Cortex in Human. *Journal of Neuroscience*, 33(23), 9788-9797. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1639-13.2013>

Ghasemi, M., Navidhamidi, M., Rezaei, F., et al. (2021). Anxiety and hippocampal neuronal activity: Relationship and potential mechanisms. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 22(3), 431-449. <https://doi.org/10.3758/s13415-021-00973-y>

Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, et al. (2018). Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Scientific Reports*, 8(1), 8596. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26995-0>

Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

Gungor, N. Z., & Paré, D. (2016). Functional Heterogeneity in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Journal of Neuroscience*, 36(31), 8038-8049. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0856-16.2016>

Harrewijn, A., Cardinale, E. M., Groenewold, N., et al. (2021). Cortical and subcortical brain structure in generalized anxiety disorder: findings from 28 research sites in the ENIGMA-Anxiety Working Group. *Molecular Psychiatry*, 26

Hsu, C.-C. H., Rolls, E. T., Huang, C.-C., et al. (2020). Connections of the Human Orbitofrontal Cortex and Inferior Frontal Gyrus. *Journal of Neuroscience*, 40(6), 1244-1255. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2056-19.2020>

Jarbo, K., & Verstynen, T. D. (2014). Converging structural and functional connectivity of orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and posterior parietal cortex in the human striatum. *The Journal of Neuroscience*, 35(9), 3865-3878. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2636-14.2015>

Johns, P. (2014). *Clinical Neuroscience || Functional neuroanatomy*. Elsevier, pp. 27-47. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-10321-6.00003-5>

Kaipper, M. B., Chachamovich, E., Hidalgo, M. P. L., Torres, I. L. S., & Caumo, W. (2010). Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(3), 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.09.013>

Kamali, A., Yousem, D., Lin, D., Sair, H., Jasti, S. P., Keser, Z., Riascos, R., & Hasan, K. (2015). Mapping the trajectory of the stria terminalis of the human limbic system using

high spatial resolution diffusion tensor tractography. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 3865-3878. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2636-14.2015>

Kamali, A., Milosavljevic, S., Gandhi, A., Lano, K. R., Shobeiri, P., Sherbaf, F. G., Sair, H. I., Riascos, R. F., & Hasan, K. (2023). The cortico-limbo-thalamo-cortical circuits: An update to the original Papez circuit of the human limbic system. *Brain Topography*, 36(3), 371-389. <https://doi.org/10.1007/s10548-023-00955-y>

Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala–prefrontal pathway predicts trait anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614-11618. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2335-09.2009>

Kolesar, T. A., Bilevicius, E., Wilson, A. D., & Kornelsen, J. (2019). Systematic review and meta-analyses of neural structural and functional differences in generalized anxiety disorder and healthy controls using magnetic resonance imaging. *NeuroImage: Clinical*, 24, 102016. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102016>

Lebow, M. A., & Chen, A. (2016). Overshadowed by the amygdala: The bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 450-463. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.1>

LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *The American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1083-1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>

Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(1), 12-32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>

Leh, S. E., Ptito, A., Chakravarty, M. M., & Strafella, A. P. (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: A probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters*, 419(1), 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.012>

Li, Y., Yan, S., Li, J., Qin, Y., Li, L., Shen, N., Xie, Y., Liu, D., Fang, J., Tian, T., & Zhu, W. (2024). Regional homogeneity patterns reveal the genetic and neurobiological basis of State-Trait Anxiety. *BMC Psychiatry*, 24(1), 837. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06291-0>

Madonna, D., Delvecchio, G., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2019). Structural and functional neuroimaging studies in generalized anxiety disorder: A systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(4), 336-362. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0108>

Makovac, E., Mancini, M., Fagioli, S., Watson, D. R., Meeten, F., Rae, C. L., Critchley, H. D., & Ottaviani, C. (2018). Network abnormalities in generalized anxiety pervade beyond the amygdala-pre-frontal cortex circuit: Insights from graph theory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 281, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.09.006>

Maller, J. J., Welton, T., Middione, M. J., Callaghan, F. M., Rosenfeld, J. V., & Grieve, S. M. (2019). Revealing the hippocampal connectome through super-resolution 1150-

direction diffusion MRI. *Scientific Reports*, 9(1), 2418. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37905-9>

Motzkin, J. C., Philippi, C. L., Wolf, R. C., et al. (2015). Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biological Psychiatry*, 77(3), 276-285. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.02.014>

Organización Mundial de la Salud. (s.f.). Trastornos de ansiedad. Recuperado el 15 de febrero de 2025, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>

Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenet, M., & Mauguière, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: A study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex*, 12(4), 376-385. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.4.376>

Palomero-Gallagher, N., Hoffstaedter, F., Mohlberg, H., et al. (2018). Human pregenual anterior cingulate cortex: Structural, functional, and connectional heterogeneity. *Cerebral Cortex*, 28(5), 1994-2009. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx095>

Porta-Casteràs, D., Fullana, M. A., Tinoco, D., Martínez-Zalacáin, I., Pujol, J., Palao, D., Soriano-Mas, C., Harrison, B. J., Via, E., & Cardoner, N. (2020). Prefrontal-amygdala connectivity in trait anxiety and generalized anxiety disorder: Testing the boundaries between healthy and pathological worries. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 45(3), 190-200. <https://doi.org/10.1503/jpn.190069>

Price, J. L. (1999). Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877(1), 383-396. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09278.x>

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., et al. (2000). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>

Sawada, M., Adolphs, R., Dlouhy, B. J., Jenison, R. L., Rhone, A. E., Kovach, C. K., Greenlee, J. D. W., Howard III, M. A., & Oya, H. (2022). Author Correction: Mapping effective connectivity of human amygdala subdivisions with intracranial stimulation. *Nature Communications*, 13(1), 5679. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33286-w>

Schrammen, E., Roesmann, K., Rosenbaum, D., Redlich, R., Harenbrock, J., Dannlowski, U., & Leehr, E. J. (2022). Functional neural changes associated with psychotherapy in anxiety disorders – A meta-analysis of longitudinal fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 142, 104895. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104895>

Schulz, R., Runge, C. G., Bönstrup, M., Cheng, B., Gerloff, C., Thomalla, G., & Hummel, F. C. (2019). Prefrontal-Premotor Pathways and Motor Output in Well-Recovered Stroke Patients. *Frontiers in Neurology*, 10, 105. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00105>

Shackman, A. J., & Fox, A. S. (2016). Contributions of the central extended amygdala to fear and anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 36(31), 8050-8063. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0982-16.2016>

Šimić, G., Tkalčić, M., Vukić, V., Mulc, D., Španić, E., Šagud, M., Olucha-Bordonau, F. E., Vukšić, M., & Hof, P. R. (2021). Understanding emotions: Origins and roles of the amygdala. *Biomolecules*, 11(6), 823. <https://doi.org/10.3390/biom11060823>

- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Stein, M., Simmons, A., Feinstein, J. S., & Paulus, M. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 164(2), 318-327. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.2.318>
- Stevens, F. L., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2011). Anterior cingulate cortex: Unique role in cognition and emotion. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(2), 121-125. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.23.2.121>
- Sylvester, C., Corbetta, M., Raichle, M. E., Rodebaugh, T. L., Schlaggar, B. L., Sheline, Y. I., Zorumski, C. F., & Lenze, E. J. (2012). Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends in Neurosciences*, 35(10), 527-535. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.04.012>
- Tognoli, E., & Kelso, J. A. S. (2014). The metastable brain. *Neuron*, 81(1), 35-48. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.022>
- Trambaiolli, L. R., Peng, X., Lehman, J. F., Liu, H., & Haber, S. N. (2022). Anatomical and functional connectivity support the existence of a salience network node within the caudal ventrolateral prefrontal cortex. *eLife*, 11, e76334. <https://doi.org/10.7554/eLife.76334>
- Tromp, D. P. M., Grupe, D. W., Oathes, D. J., McFarlin, D. R., Hernandez, P. J., Kral, T. R. A., Lee, J. E., Adams, M., Alexander, A. L., & Nitschke, J. B. (2012). Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 69(9), 925-934. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2178>
- Türe, U., Yaşargil, D. C. H., Al-Mefty, O., & Yaşargil, M. G. (1999). Topographic anatomy of the insular region. *Journal of Neurosurgery*, 90(4), 720-733. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.4.0720>
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Amin, H., Rykhlevskaia, E., Nguyen, D. A., Greicius, M. D., & Menon, V. (2010). Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: Evidence from functional and structural connectivity. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2636-2646. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq011>
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: Distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*, 20(2), 150-159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>
- Wang, R., Mo, F., Shen, Y., Song, Y., Cai, H., & Zhu, J. (2023). Functional connectivity gradients of the insula to different cerebral systems. *Human Brain Mapping*, 44(2), 790-800. <https://doi.org/10.1002/hbm.26099>
- Weber-Goericke, F., & Muehlhan, M. (2019). A quantitative meta-analysis of fMRI studies investigating emotional processing in excessive worriers: Application of

activation likelihood estimation analysis. *Journal of Affective Disorders*, 243, 348-359. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.049>

Xie, S., Zhang, X., Cheng, W., & Yang, Z. (2021). Adolescent anxiety disorders and the developing brain: Comparing neuroimaging findings in adolescents and adults. *General Psychiatry*, 34(4), e100411. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100411>

Wang, Z., Goerlich, K. S., Ai, H., Aleman, A., Luo, Y.-J., & Xu, P. (2020). Connectome-based predictive modeling of individual anxiety. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.926980>

Zugman, A., Jett, L., Antonacci, C., Winkler, A. M., & Pine, D. S. (2023). A systematic review and meta-analysis of resting-state fMRI in anxiety disorders: Need for data sharing to move the field forward. *Journal of Anxiety Disorders*, 99, 102773. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2023.102773>

Zuo, X. N., & Xing, X. X. (2014). Test-retest reliabilities of resting-state fMRI measurements in human brain functional connectomics: A systems neuroscience perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45, 100-118. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.009>