

Revisión Bibliográfica

Actualidades en la fisiopatología del trastorno por estrés postraumático (TEPT)

González-González C. *

* Médico Psiquiatra, Psicogeriatría. Instituto Jalisciense de Salud Mental.

Resumen

El Trastorno por estrés postraumático (TEPT) es una patología derivada de un factor estresante que amenaza la vida o integridad del sujeto. Históricamente el TEPT fue asignado a los eventos estresantes sufridos por los soldados en las guerras; sin embargo, en las últimas décadas del siglo XX el concepto se extendió a otros estresantes de la vida, como el maltrato infantil, agresiones sexuales, incendios, accidentes de tráfico, desastres naturales, atentados terroristas y torturas sufridos por el paciente.

Las investigaciones recientes de su fisiopatología han establecido la vulnerabilidad biológica heredable en interacción con el medio ambiente como origen del trastorno.

Se han descrito factores de riesgo y resiliencia, así como alteraciones neuroanatómicas, fisiológicas, neurobioquímicas y neuroendócrinas en portadores de TEPT. Existe una amplia discusión en si estas alteraciones son causa o consecuencia del padecimiento.

El propósito de este trabajo es analizar la evidencia científica reciente que sustenta la fisiopatología del padecimiento.

Palabras clave: Trastorno por estrés postraumático (TEPT), fisiopatología, factores de riesgo, resiliencia.

Abstract

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) is a disease arising from a stressor that threatens the life or integrity of the subject. Throughout its history, PTSD was assigned to the stressful events experienced by soldiers in the war, but in the last decades of the twentieth century the concept was extended to other life stressors such as child abuse, assault sex, fires, traffic accidents, natural disasters, terrorist attacks and torture suffered by the patient. The latest research in the field of pathophysiology fully

established inherited biological vulnerability interacts with the environment as the origin of this disorder. Have described risk factors and resilience, as well as altered neuro-anatomical, physiological, neuroendocrine and neuro-biochemical alterations in patients with PTSD. There is still a wide discussion on whether these alterations are cause or consequence of the disease. The purpose of this study is to analyze the latest scientific evidence underlying the pathophysiology of the disease.

Key words: Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), pathophysiology, risk factors, resilience.

Introducción

El Trastorno por estrés postraumático (TEPT) se define en primer lugar, por la exposición a un acontecimiento traumático, ya sea de manera directa, por la presencia de daños a otros, o bien por ser informado de un suceso de este tipo y en segundo lugar, por el cuadro sintomático derivado de dicha experiencia: la reexperimentación persistente del acontecimiento, la conducta de evitación cognoscitiva, emocional y conductual, el embotamiento afectivo y los síntomas de activación (APA 2002, Davison et. al. 2004).

En el ámbito mundial se ha estimado que el 8% de los habitantes desarrollarán este trastorno en algún momento de sus vidas (Martín-Ayala et. al. 2004, WHO 2004). Los índices de prevalencia en los países desarrollados varían de un 5 a un 15 % dependiendo del grado de exposición a los eventos traumáticos por ejemplo en Estados Unidos de América la prevalencia anual del TEPT en la población general alcanza el 7.8% (Martín-Ayala et. al. 2004).

En México el 5.2% de la población llega a padecer este trastorno alguna vez en la vida, de los cuales el 3.3% corresponde a las mujeres y el 1.9 % a los hombres. Se puede presentar a cualquier edad, pero el promedio de edad de presentación son los 19.7 años (Medina-Mora et. al. 2003, Medina-Mora 2005).

La importancia de este trastorno no es reciente, diferentes textos históricos como el Talmud, la Biblia o la Iliada, hacen referencia a él. Hipócrates y Herodoto describen síntomas que presentaban los guerreros que habían participado en la batallas (Scrignar 1984).

En el siglo XIX se le denominó “síndrome de desgaste y desgarró”, neurosis traumática y “Shock nervioso”; en la medicina francesa del mismo siglo se habla de neurosis de guerra, introducido por la psiquiatría militar, para describir a las enfermedades y problemas psicológicos que aparecían entre los soldados (Scrignar 1984).

Ya en el siglo XX, durante la Primera y Segunda Guerra Mundial se asoció este trastorno a los eventos traumáticos sufridos en combate y el origen del TEPT fue atribuido tanto a causas psicológicas como biológicas (Scrignar 1984).

En las clasificaciones internacionales de padecimientos mentales, aparece por primera vez con la denominación de “Gran Reacción a Estrés” en el DSM I (1952) durante el curso de la Guerra de Corea.

En 1968 con el advenimiento del DSM II y en plena guerra de Vietnam la denominación “Gran reacción al estrés” es cambiada por el “Trastorno adaptativo en la vida adulta”. Es el conflicto de Vietnam, sin duda, el que marcó el antes y el después del TEPT al aportar importantes novedades: elevada prevalencia entre sus excombatientes, incremento de la sintomatología, cronicidad del trastorno y deterioro funcional en los distintos ámbitos de la vida (sociales, familiares, laborales, legales y económicos) (Davidson *et. al.* 2004).

Aparece el TEPT como una categoría diagnóstica formal en el DSM III (1980), donde se eliminaron explicaciones teóricas y etiológicas, sustituyéndose por una aproximación más descriptiva. El DSMIIIR (1987) estrechó el criterio diagnóstico, y añadió la necesidad de que los síntomas estuvieran presentes al menos durante un mes. En el DSMIV (1994), la aportación fundamental ha sido incluir una medida de la respuesta subjetiva del individuo al trauma, de la angustia emocional y de la percepción de desamparo (APA 1980, APA 1994).

Partiendo de los conflictos bélicos el TEPT ha evolucionado hasta situaciones traumáticas recientes: maltrato infantil, agresiones sexuales, incendios, accidentes de tráfico, desastres naturales, atentados terroristas y torturas, como génesis de este trastorno (Davidson *et. al.* 2004), cobrando gran importancia en la actualidad por lo que se requiere analizar las evidencias científicas más recientes que tratan de explicar el origen del TEPT.

Fisiopatología (etiopatogenia)

Los acontecimientos traumáticos que pueden dar origen a un TEPT incluyen los combates en el frente de guerra, ataques personales violentos (agresión sexual y física, atracos, robo de propiedades) ser secuestrado, ser tomado como rehén, torturas, encarcelamiento como prisioneros de guerra o internamiento en campos de concentración, desastres naturales o provocados por el hombre, accidentes automovilísticos graves, o diagnóstico de enfermedades potencialmente mortales. En los niños entre los acontecimientos traumáticos de carácter sexual pueden incluirse las experiencias sexuales inapropiadas para la edad aún en ausencia de violencia o daños reales. Entre los acontecimientos traumáticos experimentados que pueden ocasionar un TEPT se encuentra la observación de accidentes graves o ser testigo de la muerte no natural de otras personas a causa de la guerra, accidentes, ataques violentos, desastres o ser testigo inesperado de muertes y amputaciones. Los acontecimientos traumáticos experimentados por los demás y que al ser transmitidos al individuo pueden producir en él un trastorno por estrés postraumático comprenden (aunque no en forma exclusiva) actos terroristas, accidentes graves o heridas de envergadura vividos por un familiar o un amigo cercano, o la constancia de que el propio hijo padece una enfermedad grave. Sin embargo, el TEPT no surge únicamente de la exposición al trauma, sino de la respuesta individual traumática. Es la reacción del individuo la que determina que un hecho sea considerado traumático (Enrique 2004, Orozco *et. al.* 2007, Palacios *et. al.* 2002).

Así pues no es suficiente la exposición a los estresores y como todos los trastornos mentales, el TEPT tiene un origen multifactorial, en el que existen factores de riesgo y resiliencia que deben interactuar con una vulnerabilidad biológica preexistente (Pieschacon 2006).

1.- Factores de riesgo:

Los factores de riesgo se clasifican de acuerdo con la persona involucrada (individuales, familiares y sociales) y el evento traumático experimentado (dependientes del estresor). Ver cuadro 1 (Cougler 2009, Lindy *et. al.* 1987, Palacios *et. al.* 2002, Roberts *et. al.* 2008).

2.- Factores de Resiliencia:

En dirección opuesta a los factores de riesgo que favorecerían la aparición del TEPT en presencia de un acontecimiento estresor, debe tomarse en cuenta la capacidad del individuo de salir indemne ante tal situación traumática (resiliencia)



que vendría determinada por una serie de factores, entre los que pueden destacarse (Kaplan *et. al.* 2005):

Las altas habilidades verbales, que permiten integrar una narrativa acerca de la situación sufrida.

La existencia de una figura de referencia o apoyo.

La capacidad de establecer pautas conductuales orientadas a la obtención de metas mediante el establecimiento de planes concretos.

Identificación y apoyo de instituciones de salud en la detección temprana de situaciones traumáticas y establecimiento de intervenciones terapéuticas tempranas.

3.- Vulnerabilidad Biológica:

Las investigaciones en el campo de la neurobiología y la genética en el TEPT se encuentran en el momento actual en una fase incipiente, no obstante, existe una serie de cambios neuroanatómicos, bioquímicos y endócrinos encontrados en las personas que sufren esta patología. Parece claro como las alteraciones biológicas suponen en el TEPT un estadio previo que determina mayor vulnerabilidad al factor estresor, mientras en otros, tales cambios serían una consecuencia secundaria al trauma (Gómez-González *et. al.* 2002, Palacios *et. al.* 2002, Heim *et. al.* 2009).

Genética

Los estudios de familias han encontrado un aumento de riesgo en los familiares de pacientes con TEPT. En estudios de gemelos, se ha encontrado una concordancia genética muy variable, dependiendo el autor de un 30 a 40 % de concordancia, con la evidente dificultad para medir la variación que implica una exposición a un estresor grave. Otra línea de investigación en genética molecular ha intentado vincular genes del sistema dopaminérgico en la etiología del TEPT, el gen para el receptor D2 (DRD2), con resultados contradictorios, otros a nivel del gen que codifica el transportador de dopamina SLC6A3 (DAT1), sin embargo la mayoría de estudios no han encontrado una asociación clara con el TEPT. También el sistema serotoninérgico ha sido investigado, un estudio examinó el polimorfismo del sitio de inserción/supresión en una región del transportador de serotonina (SCL6A4), reportando un aumento de la frecuencia del polimorfismo en Coreanos con TEPT (Nugent *et. al.* 2008, Koenen *et. al.* 2009)

Neuroanatomía funcional

La localización Neuroanatómica de los trastornos de ansiedad, y en especial del TEPT, se encuentra ubicado

en lo que se denomina “Brain Trauma Center”, que esta compuesto por el eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal, la Amígdala y el Locus Coeruleus, no obstante se han encontrado alteraciones en estudios de imágenes cerebrales (tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada por emisión de fotón único, resonancia magnética y resonancia magnética funcional) en otras regiones del SNC como el hipocampo, la corteza prefrontal, tálamo, ínsula, giro cingulado, lóbulo occipital, temporal y áreas de asociación visual (Yehuda 2000, Yehuda *et. al.* 2001, Gómez-González *et. al.* 2002)

De los hallazgos publicados con estudios de imágenes, cabe destacar significativamente, aunque pendiente de experimentación mas controlada:

Hipocampo

La mayoría de los estudios realizados muestran una disminución del volumen del hipocampo sea derecho, izquierdo o bilateral y una reducción en el metabolismo de dicha estructura sobre todo del hipocampo derecho. Esta disminución del volumen y metabolismo hipocampal se explica por la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, asociándose con problemas en la memoria retrógrada y por tanto en el recuerdo de partes del suceso traumático, en la memoria declarativa, en la intensidad de fijación de partes del acontecimiento y por ende al recuerdo de carácter repetitivo e intrusivo (Hermman *et. al.* 2004, Schmahl *et. al.* 2009).

Amígdala

Esta estructura registra una hiperactivación. Tal hiperactivación es explicada por el déficit del efecto modulador de información que las zonas frontales ejercen sobre esta estructura y por ausencia del flujo de información desde la amígdala a los núcleos del estriado. Clínicamente la consecuencia de esta alteración genera embotamiento afectivo, ausencia de respuesta de afrontamiento adaptativo, paralización y activación autónoma excesiva (Gómez-González *et. al.* 2002, Heim *et. al.* 2009).

Áreas Frontales

Los resultados de los estudios en esta área son contradictorios. En algunos casos se registra aumento de actividad y en otros disminución. No obstante respecto al registro de volumen cerebral frontal, suele observarse una disminución del mismo en estas áreas.

También se han encontrado correlaciones inversas entre la actividad autonómica y la activación frontal. Esta alteración se asocia con los síntomas disociativos del TEPT y con los síntomas derivados de la modulación de la amígdala (Gómez-González *et. al.* 2002, Heim *et. al.* 2009).

Otras estructuras

Existen algunas investigaciones donde se evalúan los cambios en el tálamo, ínsula, giro cingulado anterior y posterior, lóbulo occipital, parietal, temporal y áreas de asociación visual (Heim *et. al.* 2009). Respecto a estas áreas, solo pueden describirse los hallazgos y las correlaciones sintomáticas.

En el tálamo, que participa fundamentalmente en tareas de atención, se observa un descenso de actividad que se asocia con el recuerdo disociado y con alteraciones en la percepción de la realidad (Heim *et. al.* 2009).

En la ínsula anterior derecha hay un aumento de actividad relacionado con la reexperimentación en forma de flashback (Heim *et. al.* 2009).

En el giro cingulado anterior y posterior se registra una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Se relaciona con alteraciones en la integración de la información emocional y con déficits en la recuperación de la información verbal episódica (Heim *et. al.* 2009).

A nivel cortical, los estudios son muy escasos, aunque se ha encontrado un aumento en el metabolismo del lóbulo occipital y en el área de asociación visual con el recuerdo del acontecimiento traumático, en el lóbulo parietal hay una disminución de la actividad asociado a problemas para prestar atención a las características espaciales y disfunciones en la memoria de trabajo (Yehuda 2000, Yehuda *et. al.* 2001, Heim *et. al.* 2009).

Alteraciones neuroendócrinas

La aparición de un factor estresante determina una liberación de hormonas que permiten al organismo dar una respuesta adaptativa. Si ese trauma resulta grave, bien por su intensidad o bien por su frecuencia, la respuesta del organismo se altera (Palacios *et. al.* 2002, Heim *et. al.* 2009).

Se produce un alteración crónica y estable en el eje hipotálamo- hipófisis- adrenal, con disminución de cortisol en sangre, saliva y orina, paradójicamente al contrario de lo que ocurre en el estrés normal, con una elevación de la hormona liberadora de corticotrofina en el líquido cefalorraquídeo. Así mismo, se produce un aumento de los receptores para glucocorticoides de los linfocitos (Heim *et. al.* 2009).

En el TEPT también existe aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, con elevación de las fracciones libres de triiodotironina (T3) y tiroxina

(T4), con incrementos de la concentración sérica de T3 desproporcionadamente mayor a la de T4, lo cual implica la participación activa del eje tiroideo en las respuestas de emergencia (Meewisse *et. al.* 2007)

Alteraciones neurobioquímicas

Diversos estudios apoyan la hipótesis de una alteración en la regulación de los siguientes neurotransmisores (Germain *et. al.* 2008):

Catecolaminas

La Noradrenalina (NA) es uno de los principales mediadores de respuesta del sistema nervioso autónomo al estrés. La mayoría de la NA del sistema nervioso central deriva de las neuronas del Locus Coeruleus (LC) que tienen proyecciones a varias regiones involucradas en la respuesta al estrés incluyendo la corteza prefrontal, amígdala, hipocampo, hipotálamo y tálamo. Existe evidencia de la existencia de un circuito de retroalimentación entre la amígdala e hipotálamo con el LC, en el que la interacción entre el factor liberador de la corticotrofina (FLC) y la NA incrementa la respuesta condicionada al miedo y codifica las memorias emocionales, la activación y la vigilancia, integrando la respuesta autonómica y endocrina al estrés (Yehuda 2000, Palacios *et. al.* 2002, Heim *et. al.* 2009).

A nivel periférico la activación simpática durante la exposición al estresor resulta en un incremento de la NA y la Adrenalina de la médula suprarrenal y en los nervios simpáticos, lo que provoca cambios de del flujo sanguíneo a una variedad de órganos, que permite en condiciones naturales una reacción de alarma en respuesta a una amenaza. Los efectos de NA están mediados por los receptores alfa 1, beta 1 y 2 postsinápticos y alfa 2 presináptico el cual tiene funciones de retroalimentación negativa (Meewisse *et. al.* 2007, Heim *et. al.* 2009).

Una característica de los pacientes con TEPT es la hiperactividad del sistema nervioso simpático en forma sostenida, evidenciado por el aumento de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial, del nivel de conductancia de la piel y de otras medidas psicofisiológicas. Por consiguiente se ha documentado en veteranos de guerra, mujeres abusadas y niños con TEPT un incremento de la excreción urinaria de NA, Adrenalina y sus metabolitos. Adicionalmente los pacientes con TEPT muestran un incremento de la frecuencia cardiaca, presión arterial en presencia de recuerdos traumáticos. Indirectamente se sabe de la hiperactividad noradrenérgica por la disminución de los receptores plaquetarios para la NA. La administración de yohimbina (antagonista de receptores

Alfa 2) en pacientes con TEPT aumenta los niveles de NA induciendo síntomas de flash back e incrementando las repuestas autonómicas (Yehuda 2000, Yehuda *et. al.* 2001, Heim *et. al.* 2009).

De igual manera se ha observado un aumento de la excreción urinaria de la Dopamina (DA) y su metabolito en pacientes con TEPT. El sistema dopaminérgico mesolímbico juega un papel importante en el procesamiento de recuerdos. La DA también está involucrada en el temor condicionado. En humanos la exposición a estresores induce incremento de la DA en el sistema mesolímbico. Se piensa que ciertas variaciones genéticas del sistema dopaminérgico pudieran ser un factor de riesgo moderado para el TEPT (Heim *et. al.* 2009).

Serotonina

La serotonina está implicada en la fisiopatología de los trastornos de ansiedad y afectivos, así como en la modulación afectiva y de repuesta al estrés. Diversos estudios apoyan la hipótesis de una alteración en la regulación serotoninérgica central en el TEPT, tal como lo pondría de manifiesto la eficacia de los inhibidores de la recaptura de serotonina en el tratamiento. Al parecer hay una disminución de los niveles plasmáticos de serotonina en individuos afectados por el trastorno. Este déficit serotoninérgico estaría implicado en los síntomas de impulsividad, hostilidad, agresión, síntomas depresivos y suicidalidad, además de hipervigilancia, impulsividad y memorias intrusivas (Palacios *et. al.* 2002, Heim *et. al.* 2009).

GABA/ Receptor Benzodiacepínico

El ácido Gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. El papel que juega en el TEPT ha sido ampliamente discutido y fundamentado por la mejoría clínica de los pacientes con el uso de Benzodiacepinas. El sistema GABA/ receptor benzodiacepínico está involucrado en la fisiopatología del TEPT, se ha observado una disminución de este sistema en presencia de estrés incontrolable, así como disminución de receptores benzodiacepínicos plaquetarios en paciente con TEPT. Estos resultados sugieren que la disminución de la densidad o afinidad de los receptores benzodiacepínicos juegan un papel importante en el TEPT (Heim *et. al.* 2009).

Glutamato/Receptor NMDA

El glutamato/receptor NMDA está implicado en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y memoria incluyendo el fenómeno de potenciación a largo plazo (PLP), el cual está involucrado en el proceso de condicionamiento y

memoria. El PLP probablemente contribuye a consolidar los recuerdos traumáticos. La sobreexposición a glutamato está asociada a exotoxicidad y podría contribuir a la disminución neuronal en el hipocampo y la corteza prefrontal en los pacientes con TEPT (Nair *et. al.* 2008).

Neuropéptido Y

El Neuropéptido Y (NPY) es un neuropéptido con propiedades ansiolíticas y de atenuación del estrés. Inhibe el circuito FLC/NA involucrado en la respuesta al estrés y miedo y reduce los niveles de NA en las células del sistema nervioso simpático. Una disminución relativa del NPY puede promover una repuesta mal adaptativa al estrés y contribuir al desarrollo de TEPT. Adicionalmente pacientes con TEPT han sido reportados con disminución plasmática del NPY y una falta de respuesta a la estimulación con yohimbina comparado con los controles, sugiriendo que la disminución en la actividad del NPY puede contribuir a la hiperactividad noradrenérgica (Heim *et. al.* 2009).

Opioides Endógenos

La alteración en los péptidos endógenos está involucrada en síntomas del TEPT como: adormecimiento, analgesia inducida por el estrés, y disociación. Los péptidos endógenos también tienen fuerte influencia inhibitoria sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal corroborado con la administración de Naloxona (antagonista de los receptores opioides) la cual, ocasiona una estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y bloquea la analgesia de los pacientes con TEPT después de la exposición a recuerdos traumáticos. Los pacientes con TEPT tienen niveles incrementados de Beta endorfinas en líquido cefalorraquídeo (Heim *et. al.* 2009).

Conclusiones

El trastorno por estrés postraumático es una entidad nosológica conocida desde la antigüedad, que cobró una gran importancia en el siglo XX.

Se ha encontrado evidencia suficiente para afirmar que existe una vulnerabilidad biológica heredada, que interactúa con el medio ambiente donde proviene el factor estresante.

La vulnerabilidad biológica se ve expresada en cambios a nivel neuroanatómico en estructuras como el hipocampo, la amígdala y áreas frontales principalmente. A nivel bioquímico las catecolaminas, serotonina, glutamato, el péptido Y y los opioides endógenos están alterados.

En fin las investigaciones actuales apuntan a alteraciones biológicas de origen heredable que predispone a los sujetos a padecer, a partir de una experiencia traumática, un Trastorno por Estrés Postraumático.

*Correspondencia: Instituto Jalisciense de Salud Mental, Av. Zoquipan 1000 "A", colonia Zoquipan, Zapopan Jalisco, C.P. 45170. Correo electrónico cesar_gonzalez_gonzalez@msn.com

ANEXO

Cuadro 1

Factores de riesgo para el desarrollo de TEPT

De la persona involucrada	Dependientes del estresor
<p>A) INDIVIDUALES</p> <p>Sexo femenino</p> <p>Antecedentes psiquiátricos previos</p> <p>Historia previa de traumas</p> <p>Modelos de afrontamiento ante los estresores</p> <p>Autoeficacia percibida</p> <p>Relaciones sociales previas</p> <p>Vivir solo</p> <p>Pérdida del trabajo reciente</p> <p>Experimentar el evento en etapas tempranas</p> <p>C) FAMILIARES</p> <p>Antecedente paterno de TEPT</p> <p>Alcoholismo paterno</p> <p>Depresión materna</p> <p>D) SOCIALES</p> <p>Raza (negros)</p> <p>Cohesión al grupo de pertenencia</p>	<p>Severidad del evento traumático</p> <p>Múltiples eventos traumáticos</p>

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM III), 3th ed. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 1980.
- American Psychiatric Association: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM IV), cuarta edición, Barcelona, Masson, 1994.
- American Psychiatric Association: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM IV TR), cuarta edición revisada, Barcelona, Masson, 2002.
- Cogle Jr: *A prospective examination of PTSD symptoms as risk factors for subsequent exposure to potentially traumatic events among women.* J Abnorm Psychol 2009; 118 (2): 405-411.
- Davidson Jr, Stein Dj, Shalev Ay, Yehuda R: *Posttraumatic Stress Disorder: Acquisition, Recognition, Course, And Treatment.* J Nueropsychiatry Clin Neurosci 2004; 16 (2): 135-147.
- Enrique A. *Neuroticismo, extroversión y estilo atribucional en veteranos de guerra: una aproximación desde el estrés postraumático.* Interdisciplinaria 2004, 21, (2):213-246.



7. Germain A, Buysse Dj, Nopfzinger E: "Sleep-specific mechanisms underling posttraumatic stress disorder: Integrative review and Neurobiological hypotheses". *Sleep Med Rev* 2008; 12 (3): 185-195.
8. Gómez González B, Escobar A: "Neuroanatomía del estrés". *Rev Mex Neuroci* 2002; 3 (1):273-282.
9. Heim C, Nemeroff Cb: "Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder". *CNS spectr* 2009 14(1 suppl 1): 13-24.
10. Hermann W, Irle E: "Hippocampal Volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder". *Am J Psychiatry* 2004; 161(12): 2194-2204.
11. Kaplan Z, Matar Ma, Kamin R, Sadan T; "Cohen H: Stress-related response after 3 years of exposure to terror in Israel: Are ideological-religious factors associated with resilience" *J Clin Psychiatry* 2005; 66(9): 1146-1154.
12. Koenen KC, Devivo I, Rich-Edwards J, Smoller JW, Wright Rj, Purcell SM: "Protocol for investigating genetic determinants of posttraumatic stress disorder in women from the nurse's health study II". *BMC Psychiatry* 2009; 9(29): 1-20.
13. Lindy JD; Green Bl, Grace MC: "The stressor criterion and posttraumatic stress disorder". *J Nerv Ment Dis* 1987; 175 (5): 269-272.
14. Martín-Ayala JL; Ochotorena J P: "Trastorno por estrés postraumático en víctimas de situaciones traumáticas". *Psicothema* 2004; 16(1): 45-49.
15. Medina-Mora ME; Borges G; Lara-Muñoz C, Benjet C; Blanco-Jaimes, J; Fleiz- Bautista C; Villatoro-Velázquez J; Rojas Guiot E; Zambrano-Ruíz J, Casanova Rodas L; Aguilar-Gaxiola: "Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México". *Salud Mental* 2003; 26 (4.):1-16.
16. Medina-Mora ME; Borges G; Lara-Muñoz C, Benjet C; Ramos Lira LJ; Zambrano Actuario J, Fleiz- Bautista C: "Prevalencia de sucesos violentos y de trastorno por estrés postraumático en la población mexicana". *Salud pública de México* 2005; 47 (1): 8-22.
17. Meewisse Ml; Reitsma JB, de Vires GJ, Gersons BPR, Olf M: "Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults". *British Journal of Psychiatry* 2007; 191:387-392.
18. Nair J, Ajit SS: "The role of the glutamatergic system in posttraumatic stress disorder". *CNS Spectr* 2008; 13 (7): 585-591.
19. Nugent NR, Amstadter AB, KoeneN KC: "Genetic of Post-Traumatic Stress Disorder: Informing Clinical Conceptualizations and Promoting Future Research". *Am J Med Genet* 2008; 148C (2): 1-9.
20. Orozco R; Borges G; Lara-Muñoz C, Benjet C; Medina-Mora ME; Lopez- Carrillo L: "Traumatic life events and posttraumatic stress disorder among Mexican adolescent: results from a survey". *Salud pública de México* 2007; 50 (suppl1): s29-s37.
21. Palacios L, Heinza G: "Trastorno de estrés postraumático: una revisión del tema" (primera parte). *Salud Mental* 2002; 25 (3.):19-26.
22. Palacios L, Heinza G: "Trastorno de Estrés Postraumático: una revisión del tema" (segunda parte). *Salud Mental* 2002; 25 (5.):61-71.
23. Pieschacón M: "Estado del arte del trastorno por estrés postraumático". *Suma Psicológica* 2006; 13 (1): 67-84.
24. Roberts B, Ocaka KF; Browne J, Oyok T, Sondorp Egbert: "Factors associated with post-traumatic stress disorder and depression amongst internally displaced persons in northern Uganda". *BMC Psychiatry* 2008; 8 (38): 1-9.
25. Schmahl C, Berne K, Krause A, Kleindienst N, Valerius G, Vertten E, Bohus M: "Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder". *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34 (4): 289-295.
26. Scrignar CB. *Post-Traumatic Stress Disorder: Diagnosis, treatment, and legal issues*. New York, Praeger; 1984.
27. The Who World Mental Health Survey Consortium: "Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization world mental health survey". *JAMA* 2004; 291(21): 2581-2590.
28. Yehuda R: "Biology of posttraumatic stress disorder". *J Clin Psychiatry* 2000, 61 (suppl 7): 14-21.
29. Yehuda R; WONG CH M: "Etiology and biology of posttraumatic stress disorder. Implications for treatment". *Psych Clin North Am* 2001 8: 109-134.