

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO: UNA REVISIÓN DEL TEMA (SEGUNDA PARTE)

Lino Palacios*, Gerardo Heinze**

SUMMARY

From the first descriptions of the effects of the traumatic events of war reported by Abraham Kardiner's in 1941; a series of studies have been carried out to describe in an exact way the chronic psychobiologic alteration that produces stress (6). With the introduction and definition of the diagnosis approaches of the posttraumatic stress disorder (PTSD) in 1980 in the DSM III (1), a series of studies that provide support to the validity of the etiology and typical phenomenology of this dysfunction have been made (3, 44, 66, 104). In the 4th. meeting of the Group of International Consent on depression and anxiety, carried out in Montecatini, Italy, in April of 1999, PTSD was considered as the most important subject due to its high prevalence, social impact, and financial burden on society. In the last 3 decades the biological guidelines of the dysfunction have begun to be established; new and effective treatments are being developed (4, 51).

PTSD is a chronic dysfunction and inability, for which so far, only partially effective treatments exist (65). A better and deeper knowledge of the psychobiological core of this dysfunction can constitute a tool of great help to liberate patients of feelings or behaviors belonging to the past (67).

The biological essence of this illness represents the long term consequences of a failure of the organism to recover from a traumatic situation, or the biological consequences that take place in answer to memories of events that are not happening in real time (111). Due to its nature, the biology of this dysfunction is different from the biology of stress, because it is a process that takes place after the stress situation is no longer physically present (81). Therefore two fundamental questions are to be made: why a failure of the organism takes place when returning to the pretraumatic state and, why some individuals recover and others don't (111).

In the PTSD abnormal psychophysiological reactions take place at two different levels: 1). - in answer to specific memories of the traumatic event and 2). - In answer to intense but neutral stimuli, as strong noises. This indicates that people with PTSD suffer a loss in the discrimination of stimuli (6, 53).

High concentrations of suprarenal steroids have a potentially suppressive effect on the immunity system, and those stressful events that activate the hypothalamo-hypofiso-adrenal system, can suppress certain immunitary activities (81). Many patients with

chronic TPEP have physical problems and a high rate of use of the medical services (104).

It has been demonstrated that the age at which an initial traumatic event is experienced, is a significant factor for the development of PTSD, because traumatic experiences during childhood are associated to bigger risks and more severe symptoms (12). Therefore, sexual abuse in childhood, physical abuse, or both, are linked to more victimization indexes in adults (90).

Neuroimage has promoted a new focus on the neuronal filters that are involved in the interpretation of sensorial information: the interactions among the parts of the CNS that process and interpret the meaning of incoming information, just as tonsil, hippocampus, the callous body, fore cingulum and prefrontal cortex (6).

At the present time there is evidence that indicates that the dysregulation of the glutamatergic, noradrenergic, and serotonergic systems and of certain neuroendocrinal systems plays a fundamental part in this illness (65).

There are three aspects to handle PTSD: education, treatment and/or psychosocial support and psychopharmacological treatment (5). Health professionals in general, assume an immediate educational role when entering in contact with patients with this dysfunction, by explaining to the victim which is the normal stress reaction to the traumatic event. Two different procedures of Behaviour Cognitive Therapy (BCT) have been commonly employed with this dysfunction: exposure and handling of anxiety (5, 42, 105). The objectives of pharmacotherapy are to reduce the symptomatology of PTSD, to reduce inability, to improve the quality of life, to improve the resistance to stress, and to reduce comorbidity (5, 18, 26, 30, 68). Well controlled data show the clinical effectiveness of SSIR in TPEP (26, 16, 18, 58, 68, 102). The FDA approved, in February 2000, sertraline's commercialization in the treatment of the PTSD. Studies that support the effectiveness of BZD in PTSD don't exist. On the contrary, some evidence suggests that the clinical condition of patients with PTSD deteriorates, when they are treated with BZD, there is deterioration in learning in a clinical situation; besides BZD produce annoying symptoms when suppressed (18, 26, 33).

Key words: Post-traumatic stress disorders, prevalence, subdiagnosis, risk factors, comorbidity, functioning.

*Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco.

Correspondencia: e-mail: palacioslino@hotmail.com

**Director del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Recibido: 1° de agosto de 2002. Aceptado: 19 de agosto de 2002.

RESUMEN

Desde las primeras relaciones sobre los efectos de los eventos traumáticos causados por la guerra descritos por Abraham Kardiner, en 1941, se ha realizado una serie de estudios para describir de manera exacta la alteración psicobiológica crónica que produce el estrés (6). Con la introducción y la definición de los criterios diagnósticos del Trastorno de estrés postraumático (TPEP) en 1980, en el DSM III (1), se ha hecho una serie de estudios que apoyan la validez de la etiología y fenomenología típica de este trastorno (3, 44, 66, 104). En la cuarta reunión del Grupo de Consenso Internacional sobre Depresión y Ansiedad, llevada a cabo en Montecatini, Italia, en abril de 1999, se consideró que el TPEP constituyó el tema principal de ésta, dada su alta prevalencia, impacto social y carga financiera sobre la sociedad. En las últimas 3 décadas se han comenzado a establecer las directrices biológicas del trastorno; se empiezan a desarrollar así nuevos y efectivos tratamientos (4, 51).

El Trastorno de estrés postraumático es un trastorno crónico e incapacitante, para el cual sólo existen, hasta la fecha, tratamientos parcialmente efectivos (65). Un mejor conocimiento y profundización de las bases psicobiológicas de este trastorno puede constituir una herramienta de gran ayuda para liberar a los pacientes de sentimientos o comportamientos pertenecientes al pasado (67).

Las bases biológicas de esta enfermedad representan las consecuencias a largo plazo de una falla del organismo para recuperarse de una situación traumática o las consecuencias biológicas que se producen en respuesta a recuerdos de sucesos que no están ocurriendo en tiempo real (111). Por su naturaleza, la biología de este trastorno es diferente de la biología del estrés, ya que se trata de un proceso que ocurre después de que la situación de estrés deja de estar físicamente presente (81). Por lo tanto, dos cuestiones fundamentales son conocer por qué se produce una falla del organismo a la hora de retornar al estado pretraumático y averiguar por qué algunos individuos consiguen la recuperación y otros no (111).

En el TPEP ocurren reacciones psicofisiológicas anormales, en dos niveles diferentes: 1. En respuesta a recuerdos específicos del evento traumático y 2. En respuesta a estímulos intensos pero neutrales, como los ruidos fuertes. Esto indica que las personas con TPEP sufren de una pérdida en la discriminación de estímulos (6, 53).

Concentraciones elevadas de esteroides suprarrenales tienen un efecto supresor sobre el sistema inmunitario y aquellos estresores que activan el sistema hipotálamo-hipofiso-adrenal pueden suprimir potencialmente ciertas actividades inmunitarias (81). Muchos pacientes con TPEP crónico presentan problemas físicos y alta incidencia en el uso de los servicios médicos (104).

Se ha demostrado que la edad a la cual un evento traumático inicial se experimentó es un factor significativo para el desarrollo de TPET, por lo que las experiencias traumáticas en la infancia se asocian con un mayor riesgo y con síntomas más severos (12). Por lo tanto, el abuso físico o sexual, o ambos, en la infancia, se asocian con mayores índices de victimización en el adulto (90).

La neuroimagen ha promovido un nuevo enfoque sobre los filtros neuronales involucrados en la interpretación de la información sensorial: las interacciones entre las partes del SNC que procesan e interpretan el significado de la información entrante, como la amígdala, el hipocampo, el cuerpo caloso, el cíngulo anterior y la corteza prefrontal (6).

En la actualidad existen pruebas que indican que la desregulación de los sistemas glutamatergico, noradrenérgico, serotoninérgico y

de determinados sistemas neuroendocrinos desempeña un papel fundamental en esta enfermedad (65).

Existen 3 aspectos para el manejo del TPEP: educación, tratamiento y/o apoyo psicosocial, y tratamiento psicofarmacológico (5). El profesional de la salud en general, cumple un rol educativo inmediato al entrar en contacto con pacientes que presentan este trastorno, al explicarle a la víctima cuál es la reacción de estrés normal al evento traumático. Dos procedimientos diferentes de terapia cognoscitiva conductual (TCC) han sido comúnmente empleados en este trastorno: *la exposición y el manejo de la ansiedad* (5, 42, 105). Los objetivos de la farmacoterapia son reducir la sintomatología del TPEP, reducir la incapacidad, mejorar la calidad de vida, mejorar la resistencia al estrés, y reducir la comorbilidad (5, 18, 26, 30, 68). Datos bien controlados muestran la eficacia clínica de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el TPEP (16, 18, 26, 58, 68, 102). La FDA aprobó en febrero del 2000, la comercialización de sertralina en el tratamiento del TPEP. No existen estudios que apoyen la eficacia de las Benzodiazepinas (BZD) en el TPEP. Por el contrario, alguna evidencia sugiere que la condición clínica de los pacientes con TPEP se deteriora cuando son tratados con BZD: hay deterioro en el aprendizaje en una situación clínica y, además, síntomas molestos al suspenderlas (18, 26, 33).

Palabras clave: Trastornos por estrés postraumático, prevalencia, subdiagnóstico, factores de riesgo, comorbilidad, funcionamiento.

SUSTRATO NEUROANATÓMICO DEL TPEP

En 1941, Abraham Kardiner fue el primero en dar descripciones en detalle sobre los efectos de los eventos traumáticos de la guerra; acuñó el término de "neurosis traumática", y afirmó que existía una alteración psicobiológica crónica en dicho padecimiento (48). Pitman y cols. (71) han puntualizado que el problema crítico en el TPEP es que el estímulo que causa una reacción excesiva en las personas puede no ser lo "*suficientemente condicionado*". Una variedad de factores desencadenantes que no se relacionan directamente con la experiencia traumática pueden permitir que se precipiten reacciones extremas.

En el TPEP ocurren reacciones psicofisiológicas anormales, en dos niveles diferentes: 1. En respuesta a recuerdos específicos del evento traumático y 2. En respuesta a estímulos intensos pero neutrales, como los ruidos fuertes. Esto indica que las personas con TPEP sufren de una pérdida en la discriminación de estímulos (6, 53).

Además, las personas con TPEP sufren de activación fisiológica elevada en respuesta a sonidos, imágenes, y pensamientos relacionados con incidentes traumáticos específicos (7, 57, 70). La administración de fármacos tales como el lactato (73) o la yohimbina (92) a pacientes con TPEP tiende a precipitar ataques de pánico o *flashbacks* de eventos traumáticos previos.

La excesiva estimulación del SNC en el momento del evento traumático puede dar por resultado cambios neuronales permanentes que tienen un efecto negativo sobre el aprendizaje, la habituación y la discriminación de estímulos (50). Estos cambios neuronales no dependen para su expresión de una exposición actual a recuerdos del evento traumático. Varios estudios han demostrado anomalías en la habituación a la respuesta de sobresalto acústica (RSA) en el TPEP (66, 84). Shalev y cols. encontraron una falla para habituarse a las respuestas mediadas por el SNC y el sistema nervioso autonómico, a la RSA, en el 93% del grupo de TPEP, comparado con el 22% de los sujetos control. Es importante señalar que las personas que sólo reunieron criterios para el TPEP en el pasado continuaron mostrando la misma falla en la habituación a la RSA, lo cual lleva a la pregunta de si la habituación anormal al sobresalto acústico es un marcador o un factor de vulnerabilidad para el desarrollo de TPEP (84). La falla para habituarse a un sobresalto acústico sugiere que las personas traumatizadas tienen dificultades para evaluar estímulos sensoriales y para movilizar niveles apropiados de activación fisiológica. Estudios como el realizado por McFarlane y cols. sugieren que las personas con TPEP tienen dificultad con la neutralización de estímulos en su ambiente para atender tareas relevantes, y para compensarlo tienden a cerrarse y fallan en atender a estímulos ordinarios y no traumáticos (61).

FUNCIÓN INMUNE ALTERADA

Las concentraciones elevadas de esteroides suprarrenales tienen un efecto supresor del sistema inmunitario y aquellos estresores que activan el sistema hipotálamo-hipofiso-adrenal pueden potencialmente suprimir ciertas actividades inmunitarias (81).

Muchos pacientes con TPEP crónico tienen problemas físicos y un alto grado de uso de los servicios médicos (104). Un estudio, realizado por Ironson y cols. (46) revela la existencia de cambios en la función inmunitaria de personas que habían sufrido la experiencia del huracán Andrew. En esos pacientes se detectó una disminución de la citotoxicidad celular de los linfocitos NK (natural-killer), y un descenso de los linfocitos CD4+ y CD8+, y esos cambios se correlacionaban con la pérdida experimentada. Por otra parte, Mosnaim y cols. (63) encuentran un descenso en la actividad lítica de los linfocitos NK de pacientes veteranos del Vietnam afectados de estrés postraumático, que eran estimulados *in vitro* con metionina-encefalina.

Se han publicado observaciones acerca de la existencia de una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en las mujeres con historia de abuso sexual (6). Wilson y cols. (112) estudiaron a 12 mujeres con historia documentada de abuso sexual en la infancia y que cumplían criterios del DSM-IV para el trastorno y a otro grupo compuesto por 12 controles de similar edad y sexo. Los resultados demostraron que la función inmune fue casi la misma en ambos grupos; excepto por los linfocitos CD45, conocidos como "células de memoria" del sistema inmune. Las mujeres víctimas de abuso sexual se habían expuesto a un número mayor de desafíos inmunológicos y de esa manera tenían una mayor propensión a recordar y responder a los desafíos inmunológicos en la dirección del evento traumático. Los autores concluyen que dichos resultados indican un incremento de la activación linfocítica en los pacientes con trastorno de estrés postraumático, lo cual concuerda con la hipótesis de la hipofunción del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal. Además estos pacientes con TPEP, recordaban inmunológicamente a pacientes con enfermedades tales como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el lupus sarcoides (112).

Por otra parte, Spivak y cols. (94) encuentran un incremento en la concentración sérica de interleucina-1 β (IL-1 β) en pacientes con estrés postraumático. Dicha interleucina es una citosina clave en la respuesta inmunitaria e inflamatoria y que puede inducir alteraciones en el comportamiento tales como lentificación psicomotora, trastornos del sueño, alteración de la función sexual, reacciones de miedo, anorexia, pérdida de peso y anergia (81). Además, la IL-1 β estimula el recambio catecolaminérgico y la actividad del sistema nervioso simpático (79), la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (32) y regula, por último, la expresión del gen del transportador de 5-HT (81). En el momento actual existen pruebas de que los estresores psicológicos pueden propiciar la producción/secreción de citocinas proinflamatorias (56). Por lo tanto, se ha especulado que el incremento de la secreción de citocinas proinflamatorias puede jugar un rol en el desarrollo de la ansiedad subsecuente a sucesos traumáticos y en las respuestas de ansiedad exageradas ante estresores leves. Dicha implicación de las citocinas proinflamatorias puede suponer un efecto sobre la transmisión sináptica en estructuras como hipocampo y amígdala y en el sistema nervioso simpático (40).

Dado que las estructuras catecolaminérgicas del hipotálamo y amígdala desempeñan un papel importante en las reacciones de miedo, miedo condicionado, almacenamiento y recuperación de recuer-

dos traumáticos, y en la sensibilización (37), no es descabellado suponer que la secreción de citocinas proinflamatorias inducida por el estrés (como IL-1 β e IL-6) está implicada en la fisiopatología catecolaminérgica del trastorno de estrés postraumático (56). Por otra parte, esas citocinas (IL-1 β e IL-6) incrementan la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Por lo tanto, cabe esperar un incremento en la actividad de dicho eje y una correlación entre indicadores de actividad del sistema de respuesta inflamatoria e indicadores de actividad del sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal (64).

NIVELES DEL DESARROLLO Y EFECTOS PSICOBIOLOGICOS DEL EVENTO TRAUMÁTICO

Se ha demostrado que la edad a la cual se experimenta un evento traumático inicial, es un factor significativo para el desarrollo de TPET, por lo que las experiencias traumáticas en la infancia se asocian con un mayor riesgo y con síntomas más severos (12). Por lo tanto, el abuso sexual en la infancia, el abuso físico o ambos se asocian con mayores índices de victimización en el adulto (90). En relación con esto, el número acumulado de eventos traumáticos a lo largo de la vida se asocia con mayores índices de TPET (108).

Además del TPET, existe mayor probabilidad de que los niños puedan presentar otras condiciones psiquiátricas después de la exposición al evento traumático debido a que el cerebro en desarrollo es más sensible a las agresiones traumáticas y a las rupturas que afectan la maduración neurobiológica, lo cual puede dar por resultado una producción sintomática más general y convincente. A la fecha se desconoce cómo interactúan los factores del desarrollo con otros factores de riesgo para producir constelaciones sintomáticas diversas (91). En la adultez, la exposición a un evento traumático no se restringe exclusivamente al desarrollo de un TPET. Las experiencias traumáticas se han relacionado con el desarrollo de otras condiciones psiquiátricas tales como depresión y trastornos de ansiedad, trastorno de pánico y trastorno de ansiedad generalizada (52, 88). En efecto, la regla es mayor que la excepción, en cuanto a la presencia de condiciones comórbidas asociadas al TPET, tanto en la infancia como en la adultez (110).

De acuerdo con lo antes mencionado, el abuso sexual y físico infantil se manifiesta por sí mismo a través de una serie de problemas psiquiátricos, tales como depresión, ansiedad, ideación suicida, impulsividad-agresividad, delincuencia y abuso de

sustancias (13, 103). Cada vez se hace más patente que la violencia intrafamiliar crónica tiende a producir síndromes postraumáticos complejos, los cuales involucran desregulación afectiva crónica, conducta destructiva contra sí mismo y los otros, alteraciones en el aprendizaje, problemas disociativos, somatización y distorsiones en los conceptos hacia sí mismo y hacia los demás (15, 103).

ANORMALIDADES NEUROENDOCRINAS Y LATERALIZACIÓN CEREBRAL

Frank Putnam y su grupo muestran que existen alteraciones neuroendocrinas en niñas víctimas de abuso sexual comparadas con sujetos normales, particularmente en áreas de funcionamiento inmune, corticoesteroide y tiroideo (6, 19, 20). Teicher y cols. han presentado pruebas sustanciales de que la experiencia traumática temprana afecta al desarrollo de la corteza cerebral y del sistema límbico. Encontraron que el abuso físico en la infancia iba asociado con un incremento del 38% en las anomalías del sistema límbico, el abuso sexual con un incremento del 49% y el abuso combinado, con un incremento del 113%. Estos porcentajes fueron más elevados sólo cuando el evento traumático tuvo lugar antes de los 18 años de edad (99-101).

En un estudio sobre anomalías electroencefalográficas, Ito y cols. (47) encontraron una asociación entre la historia de abuso y las anomalías neurológicas. Los niños víctimas de abuso tenían una mayor incidencia de anomalías electroencefalográficas que los niños sin historia de abuso. Los pacientes víctimas de abuso difirieron de los otros solamente en la prevalencia de las anomalías del hemisferio izquierdo. Los déficits del hemisferio izquierdo fueron 7 veces más comunes que los déficits del hemisferio derecho. Estos hallazgos sugieren que los dos hemisferios pueden funcionar más autónomamente en los pacientes víctimas de abuso infantil y concuerdan con otras investigaciones que demuestran que los niños que han sufrido abuso sexual tienen problemas significativos en el funcionamiento del hemisferio dominante para el desarrollo del lenguaje (14, 47).

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN EL TPEP

Hasta la fecha se han realizado diversas investigaciones que utilizan estudios de neuroimagen para tratar de localizar las estructuras cerebrales implicadas en la sintomatología del trastorno de estrés postraumático.

tico. De esta manera abren nuevos caminos para el entendimiento de los procesos neurobiológicos involucrados en el TPEP (97).

Cambios estructurales en el sistema nervioso central. La neuroimagen ha promovido un nuevo enfoque relativo a los filtros neuronales involucrados en la interpretación de la información sensorial: las interacciones entre las partes del SNC que procesan e interpretan el significado de la información entrante, tales como la amígdala, el hipocampo, el cuerpo calloso, el cíngulo anterior y la corteza prefrontal (6).

La investigación psicobiológica con modelos animales revela que las elevaciones de glucocorticoides inducidas por el estrés (*v.g.*, corticosterona) incrementan los efectos de los aminoácidos excitatorios como el glutamato (62), que a su vez pueden originar lesiones estructurales cerebrales (81) y alteraciones funcionales (de aprendizaje y memoria) (54). Si se produce una lesión en el hipocampo, la retroalimentación negativa normal del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal se convierte en una retroalimentación positiva que incrementa la exposición del hipocampo a la toxicidad del cortisol (81). Los mecanismos propuestos tienen como consecuencia una disminución del volumen hipocámpico (65).

Volumen hipocámpico. Tres estudios que utilizan resonancia magnética (RM) han mostrado que las personas con TPEP tienen disminuido el volumen hipocámpico comparadas con los sujetos controles: Bremner y cols. encontraron que los veteranos de la guerra de Vietnam con TPEP tenían una reducción del 8% en el volumen del hipocampo derecho comparados con veteranos sin tales síntomas (10). Stein y cols. encontraron un 7% de reducción en el volumen hipocámpico en mujeres con TPEP, que habían sufrido abuso sexual repetido en la infancia (96). Gurvits y cols. encontraron que los veteranos de Vietnam con más exposición a combates y con TPEP más severo presentaban un encogimiento promedio del 26% en el hipocampo izquierdo y del 22% en el hipocampo derecho, comparados con los veteranos que presenciaron combates pero no presentaban síntomas (39). La severidad de su TPEP fue directamente proporcional al grado de encogimiento hipocámpico. Este descenso del volumen hipocámpico observado se ve apoyado por los resultados de un estudio realizado con resonancia magnética espectroscópica (RME) (25). Dicho estudio comparó a 21 veteranos con TPET contra 8 veteranos controles, poniendo de manifiesto en el grupo con TPET una reducción significativa del cociente N-acetilaspártato/creatinina (NAA/Cr) (un índice de

lesión neuronal) en la región medial del lóbulo temporal izquierdo.

No obstante, esos datos no demuestran que la reducción del volumen hipocámpico sea consecuencia de la exposición a un acontecimiento traumático, ya que también es posible que se trate de una anomalía previa que actuaría como un factor de riesgo (96). Así, si se tiene en cuenta que los factores genéticos son importantes en el desarrollo del estrés postraumático relacionado con el combate (34), puede considerarse que las anomalías constitucionales (posiblemente genéticas) del desarrollo hipocámpico pueden actuar como factor de riesgo para que se presente el trastorno y subyacen a los hallazgos comentados (96).

Estudios con provocación de síntomas. Rauch y cols. (74) condujeron un estudio con PET de pacientes con TPEP, los cuales fueron expuestos a narrativas vívidas y detalladas de sus propias experiencias. Los sujetos demostraron una actividad elevada, solamente en el hemisferio derecho, específicamente en las áreas que la mayoría involucró en la activación emocional: la amígdala, ínsula y lóbulo temporal medial. La activación de estas estructuras estuvo acompañada por una actividad elevada en la corteza visual derecha. Existía además una disminución significativa en la activación del área frontal inferior izquierda. Se piensa que el área de Broca es responsable de descifrar las experiencias personales en el lenguaje comunicable (74). Shin y cols. confirmaron estos hallazgos en una población con un evento traumático diferente (89).

Implicaciones de los hallazgos en neuroimagen. Se ha demostrado que la amígdala juega un rol en la evaluación del significado emocional de la información sensorial entrante: es decir, la confrontación con los estímulos que producen miedo activa a la amígdala y las estructuras relacionadas. La amígdala guía la conducta emocional mediante proyecciones al hipotálamo, hipocampo y cerebro anterior (95). La activación de la amígdala probablemente media la actividad autonómica; la información evaluada por la amígdala se transmite a las áreas en el tallo cerebral, que controlan los sistemas autonómico conductual y neurohormonal. Por medio de estas conexiones, la amígdala transforma el estímulo sensorial en señales fisiológicas que inician y controlan la respuesta emocional (70).

Múltiples líneas de estudio indican que el estrés a menudo está asociado con trastornos psiquiátricos (98). Una de las áreas cerebrales más importantes que puede ser afectada por el estrés es el hipocampo. Este desempeña un papel primordial en el aprendi-

zaje y la memoria. Las alteraciones de la memoria forman parte del cuadro clínico de la psicopatología relacionada con las alteraciones de los procesos estresantes (2). Los pacientes con TPEP presentan una gran variedad de alteraciones de la memoria, que incluye la llamada memoria de declaración (23). Cuando exponemos a los animales de experimentación (roedores) a determinados eventos estresantes, se precipitan conductas compartidas y semejantes a la depresión y al TPEP en seres humanos. Las principales características observadas en los animales son: inhibición de la actividad motora, cambios en la conducta alimentaria, alteraciones en el sueño, disminución de la conducta competitiva y disminución de la respuesta a la estimulación (78, 106, 107).

Entender cómo el estrés afecta al cerebro es importante para comprender su relación con los trastornos psiquiátricos (98). Recientemente, se descubrió que las neuronas corticales se generaban en los mamíferos adultos. Sin embargo, fue hace más de 30 años cuando se descubrió que las neuronas del giro dentado se generaban. En todas las especies de mamíferos, la producción de las neuronas granulares —que constituyen el principal tipo celular del giro dentado de la formación hipocampal— comienza durante el periodo embrionario y continúa hasta muy avanzado el periodo postnatal, aunque en este último periodo la producción de las nuevas neuronas granulares disminuye pero nunca cesa. Hasta hace poco, se consideró que estos hallazgos eran controversiales pero en los últimos años la evidencia ha ido creciendo en apoyo de la idea de que la neurogénesis adulta en el giro dentado es una característica de todas las especies de mamíferos (35).

Se ha especulado que el alto índice de regeneración de las neuronas implica una alta demanda de nuevas neuronas en el hipocampo, y que las últimas células generadas juegan un rol importante en la función hipocampal. Además, las neuronas en el giro dentado son inusualmente sensibles a los cambios estructurales dependientes de la experiencia y fácilmente dañadas. Los factores que facilitan la regeneración son: 1) las hormonas ováricas, 2) el aprendizaje, 3) la complejidad en el ambiente y 4) el funcionamiento. Los factores que reprimen la regeneración son: 1) las hormonas adrenales, 2) el estrés y 3) la privación. La complejidad ambiental es especialmente importante para la supervivencia de las neuronas, y con frecuencia los animales de laboratorio muestran bajos índices de supervivencia de las neuronas debido a la falta de complejidad en su ambiente (35, 98).

El hipocampo tiene una gran concentración de receptores glucocorticoides, que son las llamadas “hor-

monas del estrés”; asimismo, posee receptores mineralocorticoides que contienen una enzima que metaboliza el cortisol (8, 72). El hipocampo modula la liberación de glucocorticoides por medio de su efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (122). Estos hallazgos señalan al hipocampo como una pieza clave para integrar la respuesta cognoscitiva, neurohormonal y neuroquímica al estrés y la emoción (21).

Actualmente, la línea de investigación más prometedora señala que la disfunción hipotalámica es la base anatómica y fisiológica responsable de la alteración de la memoria: la fragmentación y el recuerdo retardado de acontecimientos traumáticos durante la infancia. Los altos niveles de glucocorticoides que se presentan durante los periodos de estrés prolongado dañan al hipocampo, lo que se manifiesta en la disminución de las divisiones dendríticas, la alteración de la estructura sináptica terminal y la inhibición de la regeneración neuronal (109).

A lo largo de la vida posnatal, los glucocorticoides parecen ejercer efectos supresores en la proliferación celular en el giro dentado. Los niveles basales de esteroides adrenales se correlacionan negativamente con el índice de proliferación celular en el giro dentado. Los efectos supresores de los glucocorticoides sobre la génesis celular sugieren que las experiencias estresantes, las cuales se sabe que elevan los niveles de los glucocorticoides circulantes y estimulan la liberación del glutamato hipocampal, inhiben naturalmente la proliferación celular en el giro dentado. Se ha demostrado que las experiencias agudas de estrés disminuyen el número de neuronas generadas en el adulto, producidas en el giro dentado en un número diverso de especies mamíferas. Aunque se desconoce el significado funcional exacto de las neuronas tardíamente generadas, varias líneas de evidencia sugieren que estas nuevas células juegan un rol importante en el aprendizaje. La neurogénesis en el giro dentado parece estar asociada con el aprendizaje y la experiencia (98).

Es probable que la disminución en el tamaño del hipocampo en el TPEP sea un efecto a largo plazo de las vivencias intrusivas del evento traumático en el cuerpo y la mente, el cual es más probablemente mediado por daño celular al hipocampo inducido por el cortisol (36). En animales, la disminución del funcionamiento hipocampal causa desinhibición conductual y promueve la definición de estímulos entrantes con respecto a la respuesta pelea/huida (95). Esto puede jugar un rol en la disociación prolongada y la mala interpretación de la información con respecto a la amenaza, como se ha demostrado en los pacientes con TPEP. Además el alto nivel de

estimulación de la amígdala puede interferir con el funcionamiento hipocampal (82). El daño hipocampal combinado con altos niveles de la activación emocional puede prevenir la evaluación apropiada y la categorización de la experiencia. Esto podría añadirse a la observación de que los pacientes con TPEP tienen dificultades para el procesamiento y alojamiento de la información, y para el aprendizaje de tales experiencias (6).

El hallazgo de la lateralización hemisférica derecha en sujetos expuestos a sus escritos personalizados sobre el evento traumático sugiere que existe un involucramiento hemisférico diferencial en el procesamiento de las memorias traumáticas. En conformidad con los hallazgos de Teicher y cols. (99-101) sobre el deterioro en el funcionamiento del hemisferio izquierdo en niños traumatizados, dichos hallazgos pueden aplicarse para entender el TPEP. Se ha sugerido que el hemisferio derecho está íntimamente relacionado con la amígdala. Esto podría mediar su asociación con el significado emocional designado a los estímulos entrantes y en la regulación de las respuestas autonómicas y hormonales para la información emocional. La etiquetación de las percepciones es una función del hemisferio izquierdo. Es en el área de la etiquetación y categorización de los estados internos donde las personas con TPEP parecen tener problemas particulares (6).

La investigación ha demostrado que la desrealización y la despersonalización en el momento del evento traumático son importantes predictores para el desarrollo a largo plazo del TPEP (59, 85). Es posible que la falla en el funcionamiento del hemisferio izquierdo durante los estados de excitación extrema juegue un rol en estos fenómenos disociativos. Un área de Broca intacta es necesaria para la etiquetación de las emociones; el deterioro de esta área dificultaría a los individuos traumatizados el entendimiento de lo que está pasando: experimentación de emociones intensas sin ser capaces de etiquetar sus sentimientos (6).

Si la parte del SNC necesaria para la generación de secuencias y para la categorización cognoscitiva de la experiencia no está funcionando apropiadamente, el evento traumático se experimentará como eterno y egodistónico (59, 85).

MANEJO DEL TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Existen 3 aspectos para el manejo del TPEP: educación, tratamiento y/o apoyo psicosocial, y tratamiento psicofarmacológico (5).

a) *Psicoeducación y medidas de apoyo iniciales.*

El profesional de la salud en general tiene una función educativa inmediata al entrar en contacto con los pacientes aquejados de este trastorno, al explicarle a la víctima cuál es la reacción de estrés normal al evento traumático. Además, se debe exhortar al paciente a hablar acerca de la experiencia traumática con sus familiares o amigos. Se puede dar apoyo psicosocial a estos pacientes, especialmente durante las primeras 2 semanas posteriores a la exposición al evento traumático. Al término de este periodo se debe evaluar la necesidad de una intervención más especializada (5).

b) *Tratamiento psicológico.*

Desde su introducción en el DSM-III, los terapeutas cognoscitivos conductuales conceptualizaron al TPEP inicialmente como una fobia compleja con una generalización extensa que producía síntomas parecidos a los que se observan en el trastorno por ansiedad generalizada. Dos procedimientos diferentes de terapia cognoscitivo conductual (TCC) han sido comúnmente empleados en este trastorno: *exposición y manejo de la ansiedad* (5, 42, 105). La TCC en sus diferentes modalidades es el tratamiento psicológico más estudiado para emplearlo en este trastorno y ha demostrado ser efectivo en el TPEP (17, 29, 30, 49, 75, 76, 87).

Sin embargo, el índice de abandono de los estudios sobre la terapia cognoscitivo conductual en el TPEP es de alrededor del 20%; índice que no es más alto del que se encuentra en otros trastornos de ansiedad (5). Resick y Schnicke llevaron a cabo un estudio no controlado en el que lo más importante fue que se demostró que la terapia cognoscitivo conductual puede ser conducida en el formato de grupo con resultados exitosos (77).

No existen pruebas en los estudios revisados de que la farmacoterapia (ejemplo: ISRS, Benzodiazepinas, etc.) interfiera con el tratamiento psicológico del TPEP. De hecho, la medicación efectiva puede ayudar a la terapia cognoscitivo conductual (5, 9, 16, 17, 18, 26, 30, 31, 33, 43, 49, 58, 68, 75, 87, 102).

c) *Tratamiento farmacológico.*

Los objetivos de la farmacoterapia son reducir la sintomatología del TPEP, reducir la incapacidad, mejorar la calidad de vida, mejorar la resistencia al estrés, y reducir la comorbilidad (5, 18, 26, 30, 68).

Ballenger y Davidson al frente del grupo de Consenso consideraron que las opciones farmaco-

terapéuticas para el TPEP no complicado de acuerdo con la calidad de su evidencia clínica son: los antidepressivos tricíclicos (ADT), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS), los antidepressivos más nuevos (*v.g.* Venlafaxina), anticonvulsivantes (EA) y benzodiazepinas (BZD) (5). Podríamos agregar los agentes antiadrenérgicos, —propranolol (antagonista beta adrenérgico), clonidina (agonista alfa-2 adrenérgico) y guanfacina (agonista alfa-2 adrenérgico)—, pero existen pocos estudios al respecto, a pesar de los hallazgos positivos que se han presentado (26).

Datos bien controlados muestran la eficacia clínica de los ISRS en el TPEP (16, 18, 26, 58, 68, 102). La FDA aprobó en febrero de 2000 la comercialización de sertralina en el tratamiento del TPEP. La efectividad y eficacia de la sertralina en el tratamiento del TPEP se estableció en dos estudios multicéntricos, placebo controlados, de 12 semanas en un total de 385 pacientes adultos externos (291 mujeres y 94 hombres). De esta forma, la sertralina es el primer medicamento aprobado para el manejo de este trastorno (9, 43).

Debido a la importancia de los ISRS para el manejo de este trastorno, un segundo medicamento, la paroxetina, fue propuesto por una empresa farmacéutica en julio de 2000, a la FDA para el manejo del TPEP. La solicitud se encuentra basada en los resultados de estudios clínicos en cerca de 1200 pacientes (hombres y mujeres entre 18 y 78 años) con este trastorno, los cuales señalan la seguridad y eficacia del ISRS (www.ILDIBA.com, 26 de julio de 2000).

No existen estudios que apoyen la eficacia de las BZD en el TPEP. Por el contrario, alguna evidencia sugiere que la condición clínica de los pacientes con TPEP se deteriora cuando son tratados con BZD, con deterioro en el aprendizaje en una situación clínica, además de síntomas molestos al suspenderlas. Las BZD potencian también los efectos del alcohol (18, 26, 33). Es discutible el lugar que tienen las BZD en el manejo a corto plazo de las alteraciones agudas del sueño y bien podrían ser sustituidas aun en este contexto, al preferirse los hipnóticos no benzodiazepínicos (5, 18). Con base en la evidencia clínica actual y los estudios controlados, los ISRS son recomendados como los fármacos de primera elección para el TPEP (18, 26, 68).

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El uso de agentes adrenérgicos en el tratamiento del TPEP pediátrico se menciona en la mayoría de los estudios reportados en la bibliografía (195). Farmularo y cols. (24) exploraron los efectos del propranolol (dosis promedio: 2.5 mg/kg/día) en niños con historia de abuso físico y sexual con TPEP agudo. El tratamiento con propranolol redujo significativamente los síntomas de intrusión y activación en 8 de 11 niños. En un ensayo abierto de clonidina (0.05–0.1 mg dos veces al día) en niños, se observó mejoría en la ansiedad, activación, afecto e impulsividad (69). En otro estudio abierto, en siete niños, un parche de clonidina transdérmico fue útil en la reducción de los síntomas postraumáticos (41). En un informe de caso con guanfacina en un niño de 7 años de edad, se indicó que hubo mejoría en sus pesadillas (45).

Se ha informado también sobre algunos casos que involucran otros agentes serotoninérgicos para emplearlos en el tratamiento del TPEP pediátrico. El uso de la ciproheptadina en un niño de 9 años de edad con TPEP dio por resultado una mejoría en sus pesadillas (38). La Nefazodona se usó para tratar a un paciente pediátrico con TPEP, con lo que mejoraron sus síntomas (22).

En un estudio abierto en 28 niños y niñas, de 8 a 17 años de edad, con carbamazepina, 22 de los sujetos resultaron ser asintomáticos para el final del periodo de ensayo, y los 6 restantes que presentaron síntomas mejoraron mucho (55). Todos los pacientes de este estudio tenían una historia de abuso sexual y más de la mitad, también padecía Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Más recientemente, se informó sobre un estudio piloto, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en el que se usó imipramina *versus* hidrato de cloral, en el tratamiento del trastorno de estrés agudo, en 25 niños y adolescentes (edad entre 2 y 19 años) que sufrieron quemaduras (80). Se encontró que la Imipramina era más efectiva que el hidrato de cloral en el tratamiento de los síntomas de dicho trastorno. No existen a la fecha estudios o informes sobre el tratamiento del TPEP pediátrico con ISRS o benzodiazepinas.

¿LOS HALLAZGOS BIOLÓGICOS AFECTAN EL TRATAMIENTO?

La práctica del uso de medicaciones en el tratamiento del TPEP se ha basado a la fecha más en los resultados empíricos de su eficacia que en el conocimien-

to científico de la biología del TPEP. Este último tiene un perfil único neuroendocrino que difiere del de otras condiciones psiquiátricas. Todos los tratamientos biológicos para el TPEP son hasta la fecha muy similares a aquéllos usados en el tratamiento de otros trastornos de ansiedad y afectivos (110).

Es así que existe un hueco en la aplicación de los principios básicos biológicos para el desarrollo de los tratamientos en el TPEP. Sin embargo, conforme se incrementa el conocimiento de la fisiopatología del TPEP, se desarrollarán conocimientos futuros guiados por la psicoterapia, para normalizar las alteraciones biológicas que se ha encontrado, asociadas con el TPEP. Por ejemplo, los agentes que atenúan los efectos del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) pueden contener la respuesta de estrés maladaptativa en el TPEP, pero podrían ser más importantes para emplearlos en el tratamiento de las consecuencias tempranas de la exposición a un trauma. Con tal fin, los antagonistas del Factor liberador de corticotropina y los reforzadores del neuropéptido Y están en proceso de desarrollo (28).

Además, se ha propuesto que existan también subgrupos de pacientes con TPEP. Esto se apoya en la evidencia de estudios de desafío con el agonista serotoninérgico m-CPP y el alfa-antagonista yohimbina, que demuestra que diferentes subgrupos de pacientes con TPEP responden de modo diferente al uso de cada agente (92). Esto puede tener importantes implicaciones en el tratamiento del TPEP en el futuro.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Tercera edición; Washington; 1980.
2. AREHART-TREICHEL J: Stress More Toxic to Brain Than Researchers Thought. *Psychiatric News*, 19:2-3, 2000.
3. ATKINSON RM, SPARR LF, SHEFF AG: Diagnosis of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans: preliminary findings. *Am J Psychiatry*, 141:694-696, 1984.
4. BALLENGER J, DAVIDSON J, LECRUBIER Y. Focus on posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 61 (supl 5): 3-12, 2000.
5. BALLENGER JC, DAVIDSON JRT, LECRUBIER Y, y cols.: Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 61 (supl 5):60-66, 2000.
6. BESSEL A, VAN der KOLK: The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 58 (supl 9):16-24, 1997.
7. BLANCHARD EB, KOLB LC, GERARDI RJ. Cardiac response to relevant stimuli as an adjunctive tool for diagnosing post traumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Behav Ther*, 17:592-606, 1986.
8. BRANDON DD, KENDALL JW, ALMAN K, y cols.: Inhibition of dexamethasone binding to human glucocorticoid receptor by New World primate cell extracts. *Steroids*, 60: 463-466, 1995.
9. BRADY K, PEARLSTEIN T, ASNIS GM, y cols.: Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*, 283(14): 1837-1844, 2000.
10. BREMNER JD, RANDALL P, SCOTT TM, y cols.: MRI-based measure of hippocampal volume in patients with PTSD. *Am J Psychiatry*, 152:973-981, 1995.
11. BREMNER JD: Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*, 45:797-805, 1999.
12. BRIERE J, WOO R, McRAE B, y cols.: Lifetime victimization history, demographics, and clinical status in female psychiatric emergency room patients. *J Nerv Ment Dis*, 185:95-101, 1997.
13. BURGESS AW, HARTMANN CR, MCCORMACK A: Abused to abuser: antecedents of socially deviant behavior. *Am J Psychiatry*, 144:1431-1436, 1987.
14. CICCETTID: The emergence of developmental psychopathology. *Child Dev*, 55:17, 1985.
15. COLE PM, PUTMAN FW: Effect of incest on self and social functioning: a developmental psychopathology perspective. *J Consult Clin Psychol*, 60:174-184, 1991.
16. CONNOR KM, SUTHERLAND SM, TUPLER LA, y cols.: Fluoxetine in posttraumatic stress disorder: randomized, doubleblind study. *Br J Psychiatry*, 175:17-22, 1999.
17. COOPER NA, CLUM GA: Imaginal flooding as a supplementary treatment for PTSD in combat veterans: a controlled study. *Behav Ther*, 20:381-391, 1989.
18. DAVIDSON JRT: Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: Treatment options, Long-term follow-up, and predictors of outcome. *J Clin Psychiatry*, 61(supl 5): 52-56, 2000.
19. DE BELLIS MD, BURKE L, TRICKETT PK, y cols.: Antinuclear antibodies and thyroid function in sexually abused girls. *J Trauma Stress*, 9:369-378, 1996.
20. DE BELLIS MD, LEFTER L, TRICKETT PK, y cols.: Urinary catecholamines excretion in sexually abused girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33:320-327, 1994.
21. DEUSCHLEM, SCHWEIGER U, WEBER B, y cols.: Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus pituitary adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:234-238, 1998.
22. DOMON SE, ANDERSON MS: Nefazodone for PTSD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:942-943, 2000.
23. EICHENBAUM H: Conscious awareness, memory and the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 2(9):775-776, 2001.
24. FAMULARO R., KINSCHERFF R., FENTON T: Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type: A pilot study. *Am J Dis Child*, 142:1244-1247, 1988.
25. FREEMAN TW, CARDWELL D, KARSON CN, KOMOROSKI RA: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of medial temporal lobes of subjects with combat-related posttraumatic stress disorder. *Magn Res Med*, 40:66-71, 1998.
26. FRIEDMAN MJ: Current and future drug treatment for posttraumatic stress disorder patients. *Psychiatr Ann*, 28:461-468, 1998.
27. FRIEDMAN MJ: What might the psychobiology of posttraumatic stress disorder teach us, about future approaches to pharmacotherapy? *J Clin Psychiatry*, 61 (supl 7):44-51, 2000.
28. FRIEDMAN MJ: What might the psychobiology of posttraumatic stress disorder teach us about future approaches to pharmacotherapy? *J Clin Psychiatry*, 61 [supl 7]:44-51, 2000.
29. FOA EB, DANCU CV, HEMBREE E, y cols.: The efficacy of exposure therapy, stress inoculation training and their combination in ameliorating PTSD for female victims of assault. *J Consult Clin Psychol*, 67:194-200, 1999.

30. FOA EB, ROTHBAUM BO, RIGGS D, y cols.: Treatment of PTSD in rape victims: a comparison between cognitive behavioral procedures and counseling. *J Consult Psychol*, 59:715-723, 1991.
31. FOA EB: Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 61(supl 5):43-48, 2000.
32. FUKATA J, USUI T, NAITOH Y, NAKAI Y, IMURA H: Effects of recombinant human interleukin 1 alpha, 1 beta, 2 and 6 on ACTH synthesis and release in the mouse pituitary tumour cell line atT20. *J Endocrinol*, 122:33-39, 1989.
33. GELPIN E, BONNE O, PERI T, y cols.: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry*, 57(supl 9):390-394, 1996.
34. GOLDBERG J, TRUE WR, EISEN SA, HENDERSON WG: A twin study of the effect of the Vietnam war on posttraumatic stress disorder. *J Am Med Assoc*, 263:1227-1232, 1990.
35. GOULD E, TANAPAT P: Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 46: 1472-1479, 1999.
36. GRAY JF: *The Neuropsychology of Anxiety: An Inquiry Into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford University Press, Nueva York; 1982.
37. GRILLON C, SOUTHWICK SM, CHARNEY DS: The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*, 1:278-297, 1996.
38. GUPTA S, AUSTIN R, CALI LA, BHATARA V: Nightmares treated with cyproheptadina. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:570-571, 1998.
39. GURVITS TV, SHENTON ME, HOKAMA H y cols.: Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 40:1091-1099, 1996.
40. HAAS HS, SCHAUENSTEIN K: Neuroimmunomodulation via limbic structures: the neuroanatomy of psychoimmunology. *Prog Neurobiol*, 51:195-222, 1997.
41. HARMON RJ, RIGGS PD: Clinical perspectives: Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1247-1249, 1996.
42. HEMBREE EA, FOA EB: Posttraumatic stress disorder: Psychological factors and psychosocial interventions. *J Clin Psychiatry*, 61(supl 7):33-39, 2000.
43. HENNEY JE: Setraline approved for posttraumatic stress disorder. *JAMA*, 283(5):596, 2000.
44. HIDALGO R, DAVIDSON J: Posttraumatic stress disorder: Epidemiology and health related considerations. *J Clin Psychiatry*, 61 (Supl 7) 513, 2000.
45. HARRIGAN JP: Guanfacine for posttraumatic stress disorder nightmares (carta). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:975-976, 1996.
46. IRONSON G, WYNINGS C, SCHNEIDERMAN N y cols.: Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew. *Psychosom Med*, 59:128-141, 1997.
47. ITO Y, TEICHER M, GLOD CA, y cols.: Increased prevalence of electrophysiological abnormalities in children with psychological, physical, and sexual abuse. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5:401-408, 1993.
48. KARDINER A: *The Traumatic Neuroses of War*. Hoeber, Nueva York, 1941.
49. KEANE TM, FAIRBANK JA, CADDELL JM, y cols.: Implosive (Flooding) therapy reduces symptoms of PTSD in Vietnam combat veterans. *Behav Ther*, 20:245-260, 1989.
50. KOLB LC: Neurophysiological hypothesis explaining posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 144:989-995, 1987.
51. KORN M: *New Insights into PTSD*. XXIIInd Congress of the Collegium Internationale NeuroPsychopharmacologicum, MEDSCAPE (www.medscape.com). 2000.
52. LEYBA CM, WAMPLER TP: Risperidone in PTSD [carta]. *Psychiatr Serv*, 49:245-246, 1998.
53. LITZ BT, KEANE TM: Information processing in anxiety disorders: application to the understanding of posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev*, 9:243-257, 1989.
54. LUINE V, VILEGAS M, MARTINEZ C, McEWEN BS: Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Research*, 63:167-170, 1994.
55. MACLEOD AD: Vigabatrin and posttraumatic stress disorder [carta]. *J Clin Psychopharmacol*, 16:190-191, 1996.
56. MAES M, LIN A, DELMEIRE L y cols.: Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and I L-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental manmade traumatic events. *Biol Psychiatry*, 45:833-839, 1999.
57. MALLOY PF, FAIRBANK JA, KEANE TM: Validation of a multimethod assessment of post-traumatic stress disorders in Vietnam veterans. *J Consult Clin Psychol*, 51:4-21, 1983.
58. MARMAR CR, SCHOENFELD F, WEISS DS, y cols.: Open trial of Fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 57(supl 8):66-70, 1996.
59. MARMAR CR, WEISS DS, SCHLENGER WE, y cols.: Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am J Psychiatry*, 151:902-907, 1994.
60. McFARLANE A: The phenomenology of posttraumatic stress disorders following a natural disaster. *J Nerv Ment Dis*, 176:22-29, 1988.
61. McFARLANE AC, WEBER DL, CLARK CR: Abnormal stimulus processing in PTSD. *Biol Psychiatry*, 34:311-320, 1993.
62. MOGHADDAM B, BOLINAO ML, STEIN-BEHRENS B, SAPOLSKY R: Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Research*, 65:251-254, 1994.
63. MOSNAIM AD, WOLF ME, MATORANA P y cols.: In vitro studies of natural killer cell activity in post traumatic stress disorder patients. Response to methionine-enkephalin challenge. *Immunopharmacology*, 25:107-116, 1993.
64. NAVARRA P, TSAGARAKIS S, FARIA MS, REES LH, BESSER GM, GROSSMAN AB: Interleukins-1 and -6 stimulate the release of corticotropin-releasing hormone 41 from rat hypothalamus in vitro via the eicosanoid cyclooxygenase pathway. *Endocrinology*, 128:37-44, 1991.
65. NUTT DJ: The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 61 (supl 5): 24-29, 2000.
66. ORNITZ EM, PYNOOS RS: Startle modulation in children with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 146:866-870, 1989.
67. O'BRIEN M, NUTT D: Loss of consciousness and posttraumatic stress disorder: a cue to aetiology and treatment: *Br J Psychiatry*, 173:102-104, 1998.
68. PEARLSTEIN T: Antidepressant treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 61(supl 7):40-43, 2000.
69. PERRY BD, SOUTHWICK SM, YEHUDA R, GILLER EL: Adrenergic receptor regulation in posttraumatic stress disorder. En: Giller EL (ed). *Biological Assessment and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder*. American Psychiatric Press, pp 87-114, Washington, 1990.
70. PITMAN RK, ORR SP, FORGUE DF, y cols.: Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 970-975, 1987.
71. PITMAN R, ORR S, SHALEV A.: Once bitten twice shy: beyond the conditioning model of PTSD. *Biol Psychiatry*, 33:145-146, 1993.
72. PRATT WB, TOFT DO: Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev*, 18:302-360, 1997.

73. RAINEY JM, ALEEM A, ORTIZ A y cols.: Laboratory procedure for the inducement of flashbacks. *Am J Psychiatry*, 144:1317-1319, 1987.
74. RAUCH S, Van der KOLK BA, FISLER R, y cols.: A symptom provocation study using positron emission tomography and script driven imagery. *Arch Gen Psychiatry*, 52:380-387, 1996.
75. RESICK PA, JORDAN CG, GIRELLI SA, y cols.: A comparative victim study of behavioral group therapy for sexual assault victims. *Behav Ther*, 19:385-401, 1988.
76. RESICK PA, NISHITH P, WEAVER T: Preliminary findings of a controlled trial comparing cognitive processing therapy and prolonged exposure. Presentado en el 6th European Conference on Traumatic Stress, Istanbul, Turkey, junio 1999.
77. RESICK PA, SCHNICKE MK: Cognitive processing therapy for sexual assault victims. *J Consult Clin Psychol*, 60:748-756, 1992.
78. RITTER S, PELZER NL, RITTER RC: Absence of glucoprovic feeding after stress suggest impairment of noradrenergic neuron function. *Brain Res*, 149:399-411, 1978.
79. RIVIER C, VALE W, BROWN M: In the rat, interleukin-1 α y β stimulate adrenocorticotropin and catecholamine release. *Endocrinology*, 125:3096-3102, 1989.
80. ROTHBAUM BO: A controlled study of eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry*, 37:419-429, 1997.
81. SAINZ-MARTINEZ PA, GONZALEZ GP MP y cols. Bases biológicas. En: *Trastorno de Estrés Postraumático*, Bobes GJ, Bousoño GM, Calcedo BA, Gonzalez GP MP. pp. 35-85. Masson, Barcelona, 2000.
82. SAPOLSKY RM, HIDEO E, REBERT CS, y cols.: Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*, 10:2897-2902, 1990.
83. SAXE GN, CHINMAN G, BERKOWITZ R, y cols.: Somatization in patients with dissociative disorders. *Am J Psychiatry*, 151:1329-1334, 1994.
84. SHALEV AY, ORR SP, PERI T, y cols.: Physiologic responses to loud tones in Israeli patients with posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:870-875, 1992.
85. SHALEV AY, PERI T, CANETTI L, y cols.: Predictors of PTSD in injured Trauma survivors: A prospective study. *Am J Psychiatry*, 153:219-225, 1996.
86. SHALEV AY: Post-traumatic stress disorder: diagnosis, history, and life course. En: *Post traumatic Stress Disorder Diagnosis, Management and treatment*. Nutt D, Davidson JRT, Zohar J (eds). Martin Dunitz Ltd, pp. 1-15. Londres, 2000.
87. SHAPIRO F: Eye Movement desensitization and reprocessing procedure: from EMD to EMD/R-A, new treatment model for anxiety and related trauma. *Behav Ther*, 5:128-133, 1991.
88. SHAY J: Fluoxetine reduces explosiveness and elevates mood of Vietnam combat vets with PTSD. *Trauma Stress*, 5:97-101, 1992.
89. SHIN LM, KOSSLYN SM, McNALLY RJ, y cols.: Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54:233-241, 1997.
90. SILVA RR, ALPERT M, MUNOZ DM, y cols.: Stress and vulnerability to posttraumatic stress disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 157:1229-1235, 2000.
91. SOLOMON Z, SINGER Y, BLUMEFIELD A: Clinical characteristics of delayed and immediate-onset combat-induced posttraumatic stress disorder. *Mil Med*, 160:425-430, 1995.
92. SOUTHWICK SM, CRISTAL JH, MORGAN A, y cols.: Abnormal noradrenergic function in post traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50:266-274, 1993.
93. SOUTHWICK SM, KRYSTAL JH, BREMENER JD y cols.: Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54:749-758, 1997.
94. SPIVAK B, SHOHAT B, MESTER R y cols. Elevated levels of serum interleukin-1 beta in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 42:345-348, 1997.
95. SQUIRE LR, ZOLA-MORGAN S.: The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253:2380-2386, 1991.
96. STEIN MB, KOVEROLA C, HANNA C, TORCHIA MG, McCLARTY B: Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*, 27:951-959, 1997.
97. STEIN MB: *Posttraumatic Stress Disorder: a Mind's-eye View*. Presentado al 153rd Annual Meeting de la American Psychiatric Association; Chicago, 14 mayo de 2000.
98. TAKUYA S: The Hippocampus and Stress Related Disorders. XXIInd Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum. MEDSCAPE. (www.medscape.com). 2000.
99. TEICHER M: Psychological factors in neurological development. en: Evrard P, Minkowski A (eds.) *Neurobiological Development. Nestle Nutrition Workshop Series*, vol 12, Raven Press, 243-258, Nueva York, 1989.
100. TEICHER M, GLOD CA, SURREY I y cols.: Early childhood abuse and limbic system ratings in adult psychiatric outpatients. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5:301-306, 1993.
101. TEICHER MH, ITO Y, GLOD CA, y cols.: Early abuse, limbic system dysfunction and borderline personality disorder. En: Silk K (ed.). *Biological and Neurobehavioral Studies of Borderline Personality Disorder*. American Psychiatric Press, 177-207, Washington, 1994.
102. Van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 55:517522, 1994.
103. Van der KOLK BA, PELCOVITZ D, ROTH S, y cols.: Dissociation, somatization, and affect dysregulation: The complexity of adaptation to trauma. *Am J Psychiatry*, 153 (supl 7): 83-93, 1996.
104. Van KAMPEN M, WATSON CG, TILLESKJØR C, y cols.: The definition of posttraumatic stress disorder in alcoholic vietnam veterans. Are the DSM-III diagnostic criteria necessary and sufficient? *J Nerv Ment Dis*, 174:137-144, 1986.
105. VERONEN LJ, KILPATRICK DG.: *Stress Inoculation Training for Victims of Rape: Efficacy and Differential Findings*. Presentado en el 16th annual Convention of the Association for the Advancement of Behavior Therapy; Los Angeles, 1982.
106. WEISS JM, BAILEY J, GLAZER HI: Effects of acute exposure to stressors on subsequent avoidance escape behavior. *Psychosom Med*, 37:499-521, 1975.
107. WEISS JM, SIMSON PG, AMBROSE MJ, WEBSTER A., HOFFMAN LJ: Neurochemical basis of behavioral depression. En: *Advances in Behavioral Medicine*, Vol 1, Katkin E, Maunch S JAI Press, pp. 233-275, Greenwich, 1985.
108. YEHUDA R., LEVENGOOD RA., SCHMEIDLER J y cols.: Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder. *J Neuroendocrinol*, 21:1-16, 1996.
109. YEHUDA R, SOUTHWICK SM, MASON JW y cols.: Interactions of the hypothalamic pituitary adrenal axis and the catecholaminergic system of the stress disorder. En: Guiller EL (ed.). *Biological Assessment and Treatment of PTSD*. American Psychiatric Press, Washington, 1990.
110. YEHUDA R., WONG ChM: Etiology and biology of posttraumatic stress disorder. Implications for treatment. *Psych Clin North Am*, 8:109-134, 2001.
111. YEHUDA R: Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 61 (supl 7): 14-21, 2000.
112. WILSON SN, Van der KOLK B, BURBRIDGE J, FISLER R, KRADIN R: Phenotype of blood lymphocytes in TEPT suggests chronic immune activation. *Psychosomatics*, 40:222-225, 1999.