

Bases neurobiológicas del estrés post-traumático

Luis Alberto Coelho Rebelo Maia* y Jorge Manuel Costa Oliveira

Centro Hospitalar Cova da Beira y Universidade da Beira Interior (Portugal)

Resumen: El (TEPT; en Inglés, *Posttraumatic Stress Disorder* – PTSD) es un trastorno que se presenta con un largo pasado pero tiene una historia corta (Saigh & Bremner, 1999; Serra, 2003). En la literatura, pacientes que padecen del TEPT son descritos como sujetos que han estado expuestos a acontecimientos extremadamente estresantes, tales como guerras, desastres naturales (inundaciones y terremotos), violaciones tanto en la infancia como en la edad adulta, y accidentes automovilísticos. Estos pacientes que sufren este trastorno, padecen de recuerdos intrusivos y escenas retrospectivas (*flashbacks*) disociativas relacionadas con los acontecimientos traumáticos y otros síntomas de los cuales tienen muy poco o ningún control, tales como pesadillas, trastornos del sueño, hipervigilancia, respuestas fisiológicas exageradas cuando recuerdan los acontecimientos traumáticos, reacciones de evitación, restricción de expresiones emocionales, sentimientos de culpabilidad y por último una consecuente disfunción social (Bremner & Charney, 1994; Charney, Deutg, Krystral, southwich & Davis, 1993; Bremner, Staib Kaloupek, Southwick, Soufer & Charney, 1999; Friedman & Yehuda, 1995).

De este modo, varios investigadores han sentido la necesidad de profundizar y entender la Neurobiología del Estrés Post-Traumático. Ese interés, según Bremner & Chaney (1994) y Friedman & Yehuda (1995) nos permitirá un conocimiento más amplio relacionado con el problema, siendo el propulsor del avance de la investigación de nuevos tratamientos, esencialmente de índole psicofarmacológica.

Así pues, en este trabajo, partiendo de una contextualización histórica del estrés post-traumático, realizamos una revisión teórica relativa a los diferentes mecanismos neurobiológicos implicados en dicho trastorno y en las indicaciones psicofarmacológicas propuestas actualmente para su tratamiento.

Palabras clave: Estrés post-traumático; psicobiología; psicofarmacología.

Title: Neurobiological basis of Post-Traumatic Stress.

Abstract: The Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) has a long past but a short history (Saigh & Bremner, 1999; Serra, 2003). In Literature, patients who suffer from pos-traumatic stress disorder are described as subjects that have been exposed to extremely stressful events, such as wars, natural disasters (floods and earthquakes), traffic accidents, rape, not only in childhood but also in adulthood. These patients, who undergo this disorder, suffer of intrusive memories and dissociation *flashbacks* related to the traumatic events in which they have very little or no control at all, nightmares, sleep disorders, hyper monitoring, exaggerated physiological reactions when remember traumatic events, avoiding reactions, emotional expression restriction, feelings of culpability and finally, a consequent social dysfunction (Bremner & Charney, 1994; Charney, Deutg, Krystral, southwich & Davis, 1993; Bremner, Staib Kaloupek, Southwick, Soufer & Charney, 1999; Friedman & Yehuda, 1995).

According to the exposed, several investigators felt necessity to deeply understand the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. That subject, according to Bremner & Chaney (1994) and Friedman & Yehuda (1995) will allow us an ampler knowledge about the problem, being the propellant of the investigation advance of new treatments, essentially of Psychopharmacological nature.

So, with the elaboration of this text, starting in an historical context of PTSD, we set out to produce a theoretical revision related to the different neurobiological mechanisms implied in PTSD, such as the psychopharmacological indications at the moment of medical treatment.

Key words: Creativity; thinking styles; nurse; education.

Contextualización histórica

El (TEPT; en inglés, *Posttraumatic Stress Disorder* - PTSD) es un trastorno que se presenta con un largo pasado pero con una historia bastante corta (Saigh & Bremner, 1999; Serra, 2003).

En la evolución del propio concepto hasta lo que hoy se conoce por estrés post-traumático, éste parece tener una íntima relación con la ocurrencia sucesiva de experiencias traumáticas que desde los primeros tiempos forman parte del desarrollo humano y pueden ser desde catástrofes naturales, accidentes, hasta contextos históricos de guerra (Friedman, 1994; Saigh & Bremner, 1999; Serra, 2003; Kessler, 2000; Grinage, 2003; Frans, 2003; Kapczinski, 2003), de manera que Stein, Elliott, Jaycox, Collins, Berry, Klein, *et al.* (2004) afirman que apenas adquirió importancia científica y social hasta el estudio de las neurosis de guerra.

De este modo, haciendo una breve caracterización del trayecto evolutivo del TEPT, algunos autores nos sugieren que una de las primeras aportaciones surgen en el año 1871, en que Da Costa nos presenta una aproximación al término

anteriormente mencionado, describiendo que algunos soldados que participaron en la Guerra Civil Americana (1861-1865) presentaban un conjunto de síntomas caracterizados por irritabilidad, alto *arousal* y una elevada tasa cardiaca (síndrome posteriormente conocido por “corazón exhausto”, “soldados con corazón irritado” o “síndrome de Da Costa”) (Bremner, Innis, Southwick, Staib, Zoghbi, & Charney, 2000; Friedman, 1994; Saigh & Bremner, 1999; Frans, 2003; Serra, 2003; Grinage, 2003). No obstante, durante la Primera Guerra Mundial, el término “astenia neurocirculatoria”, conocido también por *shell shock*, logró una gran evidencia. Se caracterizaba por un conjunto de reacciones psicológicas inadecuadas al estrés que los investigadores pensaban que podía ser atribuido a las explosiones de artillería pesada existente en aquella época (Friedman, 1994; Grinage, 2003; Frans, 2003; Saigh & Bremner, 1999; Serra, 2003). A continuación, en la Segunda Guerra Mundial, el término “neurosis de combate” y “fatiga operacional” pasaron a ser utilizados para describir las respuestas exageradas al estrés en soldados que participaron en acciones de guerra, caracterizadas por irritabilidad, dificultad de concentración, pesadillas y preocupación con experiencias de combate (Friedman, 1994; Grinage, 2003; Frans, 2003; Saigh & Bremner, 1999; Serra, 2003). Resumiendo, muchos de los fenómenos psicológicos que hoy se diagnostican como TEPT, fueron descritos a lo largo del tiempo como Síndrome de Da Costa,

* Dirección para correspondencia [Correspondence address]: Luis Maia. Universidade da Beira Interior. Departamento de Psicologia e Educação. 6200 – Covilhã (Portugal).
E-mail: lmaia@ubi.pt, luismaia.gabinete@gmail.com

Astenia Neurocirculatoria, *Shell Shock*, Neurosis de Combate y Fatiga Operacional (Frans, 2003; Schnurr, Friedman & Bernardy, 2002). Sin embargo, y con el surgimiento de la guerra de Vietnam, en la cual cerca del 30% de los veteranos de esa guerra padecieron de estrés post-traumático, el término fue finalmente incorporado en el DSM-III de la Asociación de Psiquiatría Americana en la década de los 80, y en 1992 en el CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud, siendo de este modo considerado dentro de las respectivas clasificaciones nosológicas. (Grinage, 2003; Frans, 2003; Saigh & Bremner, 1999; Serra, 2003; Schnurr, Friedman & Bernardy, 2002).

Como hemos visto, tardó en aparecer una clasificación nosológica para el TEPT, a pesar de tener muchas evidencias de que la exposición a eventos traumáticos, como los referidos anteriormente, pueden funcionar como un factor grave de descompensación de los individuos.

Bases neurobiológicas del TEPT

Hecha esta breve contextualización histórica de la evolución y surgimiento del término estrés post-traumático, pasaremos a la definición global propuesta por diversos autores, que en cierta medida funcionará como base del interés por las posteriores investigaciones neurobiológicas del estrés post-traumático que estudiaremos en otro apartado.

En la literatura, pacientes que padecen del TEPT son descritos como sujetos que han estado expuestos a acontecimientos extremadamente estresantes, tales como guerras (tal como vimos anteriormente), desastres naturales (inundaciones y terremotos), violaciones (tanto en la infancia como en la edad adulta) y accidentes automovilísticos. Estos pacientes que sufren este trastorno, padecen de memorias o recuerdos intrusivos y escenas retrospectivas (*flashbacks*) disociativas relacionadas con los acontecimientos traumáticos (en los cuales estos pacientes tienen muy poco o ningún control sobre ellos mismos), pesadillas, trastornos del sueño, hipervigilancia, respuestas fisiológicas exageradas cuando recuerdan los acontecimientos traumáticos, reacciones de evitación, restricción de expresiones emocionales, sentimientos de culpabilidad y por último una consiguiente disfunción social (Bremner & Charney, 1994; Charney, Deutch, Krystal, Southwick & Davis, 1993; Bremner, Staib *et al.*, 1999; Friedman & Yehuda, 1995; Gerardi, Keane, Cahoon & Klauminzer, 1994; Kolk, 2001; Pissioti, Frans, Fernandez, Knorring, Fischer & Fredrikson, 2002; Schnurr, Friedman, & Bernardy, 2002; Southwick & Friedman, 2001).

Con todo, en la Tabla 1 presentamos de forma más esquemática los síntomas del TEPT propuesto por Hageman, Andersen & Jørgensen (2001) y Yang, Wub, Hsud & Kera (2004).

Sin embargo, Hageman, Andersen & Jørgensen (2001) y Margis, Picon, Cosner & Silveira (2003) nos sugieren que sólo algunas de las personas que sufren un acontecimiento traumático son susceptibles de desarrollar el TEPT. Esto depende en gran medida del modo como el sujeto procesa la

información, o mejor, del modo como evalúa la situación (que va a determinar la respuesta del sujeto al evento estresante); también es importante el nivel de peligro percibido tras el acontecimiento traumático, y si existe algún historial personal o familiar de desorden psiquiátrico.

Tabla 1: Síntomas del (TEPT).

Síntomas	Descripción
1: Re-experiencias traumáticas	Recurrentes e intrusivos recuerdos de acontecimientos traumáticos, recurrentes sueños infelices, reacciones disociativas (por ejemplo: <i>flashbacks</i> de los acontecimientos).
2: Evitaciones	Evitación de pensamientos, sentimientos, actividades y estímulos en general del evento traumático, amnesia de una parte del evento, disminución de respuestas y pérdida de interés por el mundo externo, reducción de la capacidad de sentir emociones, sentimiento de alienación
3: <i>Hiperarousal</i>	Ansiedad, hipervigilancia, problemas de sueño (dificultades en iniciar y mantener el sueño), dificultades de concentración y irritabilidad.

En virtud de lo anteriormente descrito, y teniendo en cuenta toda la sintomatología del TEPT, sería muy simplista fijarnos única y exclusivamente en el carácter psicológico del trastorno. De este modo, es necesario profundizar y entender la Neurobiología del estrés post-traumático. Ese interés, según Bremner & Charney (1994) y Friedman & Yehuda (1995), nos va a permitir un conocimiento más amplio relacionado con el problema, siendo el propulsor del avance de la investigación de nuevos tratamientos, esencialmente de índole psicofarmacológica. Con esto, empezaremos a caracterizar los mecanismos biológicos implicados en el TEPT, que desde el inicio ha sido el propósito de esta revisión.

Southwick & Friedman (2001) sugieren que varios sistemas neurobiológicos son activados cuando el organismo se enfrenta a situaciones amenazadoras. Estos sistemas, que implican varias regiones cerebrales y sistemas de neurotransmisores, desencadenan en el organismo un conjunto de respuestas, específicamente ansiedad, miedo, huida o lucha, que tienen como finalidad principal proteger al organismo de un peligro potencial. Sin embargo, una desregulación en estos sistemas neurobiológicos (que tendrán repercusiones en la respuesta), subyace al desarrollo fisiopatológico del TEPT.

Siendo así, empezaremos a caracterizar cuáles de los varios sistemas neurobiológicos están implicados en el TEPT. Los más citados en la literatura son el sistema nervioso simpático (adrenalina y noradrenalina), la activación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, el sistema opiáceo, el sistema gabaérgico (gaba), el sistema glutamatérgico, el sistema serotoninérgico y el sistema dopaminérgico (Charney, Deutch, Krystal Southwick & Davis 1993; Friedman, 1994; Bremner & Charney 1994; Bremner, Southwick & Charney, 1999; Bergherr, Bremner, Southwick, Charney & Krystal,

1997; Bremner, Innis *et al.* 1997; Hageman, Andersen & Jørgensen, 2001; Newport & Nemeroff, 2000; Serra, 2003; Southwick & Friedman, 2001).

Seguidamente, haremos una caracterización de estos sistemas y su implicación en el desarrollo del TEPT.

Como señalamos anteriormente, el TEPT está caracterizado por un conjunto de síntomas (pesadillas, trastornos del sueño, evitación, ansiedad, hipervigilancia, etc.) que dependen exclusivamente de la acción del sistema nervioso simpático. Estas respuestas son debidas a una desregulación y consecuente hiperactivación del sistema nervioso simpático que, como veremos más adelante, resultan de un exceso (y funcionamiento inadecuado de) la cantidad de liberación de catecolaminas, ante la exposición a estímulos estresantes (Southwick, Krystal, Morgan, Johnson, Nagy, Nicolaou *et al.*, 1993; Southwick, Krystal, Bremner, Morgan, Nicolaou, Nagy *et al.*, 1997; Southwick, Paige, Morgan, Bremner, Krystal & Charney, 1999). Por ejemplo, Friedman (1994) y Bremner, Krystal, Southwick & Charney (1996) nos sugieren estudios que retratan esta misma desregulación. Así, al exponer a veteranos de guerra del Vietnam a un conjunto de estímulos auditivos y visuales similares a sus experiencias traumáticas vividas en tiempo de guerra, se ha verificado que estos presentaban una elevada tasa cardíaca y una elevada presión sanguínea con la presencia de esos mismos estímulos, siendo debido a una desregulación del sistema nervioso simpático, es decir, de un descontrol en la liberación de adrenalina y noradrenalina ante determinados estímulos traumáticos. Sin embargo, es también importante resaltar que la acción del sistema nervioso simpático en condiciones normales asume un carácter positivo, pues parece tener funciones protectoras y adaptativas para el organismo en los más variados acontecimientos traumáticos (Carlson, 2002).

Esta hiper-reacción automática del sistema nervioso simpático en el TEPT, según algunos autores es explicada por la observación empírica de algunos estudios. Así, Kolk (2001), Bremner, Krystal, Southwick & Charney (1996), Southwick & Friedman, M. (2001), Friedman (1994), Hageman, Andersen & Jørgensen, (2001), Graeff (2003), Frans (2003), basados en una revisión de algunos estudios, sugieren que al comparar la acción del sistema nervioso simpático entre veteranos de guerra con estrés post-traumático y personas saludables (grupo de control), verificaron que los sujetos que presentaban el trastorno registraban un elevado número de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) medido por la excreción de orina en un período de 24 horas. Por otro lado, otros autores, verificaron que varios sujetos con estrés post-traumático presentaban una disminución del número de receptores adrenergicos pre-sinápticos α -2 (α -2) que se piensa puede ser debida al aumento de estos neurotransmisores, que por un mecanismo de baja regulación (*down regulation*) produce una disminución de estos receptores (Perry, Southwick, Yehuda & Giller, 1990; Southwick, Charney & Krystal, 1997; Murburg, McFall, Ko & Veith, 1994). Por último, este aumento exagerado de catecolaminas también se puede demostrar por interferencia far-

macológica. Así, para observar más concretamente la respuesta adrenérgica, Southwick, Krystal, Morgan, Johnson, Nagy, Nicolaou *et al.* (1993) realizaron un estudio en el que se administró ioimbina (*ybombine*) a 20 veteranos de guerra con estrés post-traumático y se comparó los resultados con un grupo de control formado por 20 sujetos saludables. Como la ioimbina es un antagonista de los receptores α -2 adrenérgicos, proporcionan el aumento de liberación de noradrenalina. Lo que se verificó con esta potenciación de neurotransmisor fue que el 60% de los veteranos de guerra manifestaron ataques de pánico y el 40% manifestaron memorias disociativas (*flashbacks*).

Concluyendo, verificamos que alguna sintomatología presente en el TEPT, en parte se debe a una desregulación de los niveles de neurotransmisores (noradrenalina y adrenalina) que son esenciales para poner en marcha la actuación del sistema nervioso simpático (Bergherr, Bremner, Southwick, Charney & Krystal, 1997); Southwick, Paige, Morgan, Bremner Krystal & Charney, 1999; Southwick, Krystal, Morgan, Johnson, Nagy, Nicolaou *et al.*, 1993).

Otro sistema implicado en el TEPT es la activación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, del cual según Serra (2003), su alteración va a tener consecuencias en la activación del sistema noradrenérgico visto anteriormente.

De este modo, y como acabamos de referir, en el momento en que el sistema nervioso simpático se activa para preparar al organismo para reaccionar a estímulos estresantes, la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal parece ser opuesta, pero teniendo una función complementaria, o sea, presenta una actividad inhibitoria o restauradora de la activación del sistema nervioso simpático. En relación con su mecanismo de acción, está citado en la literatura que cuando un individuo se encuentra en un estado de estrés, la activación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, hace que el hipotálamo libere una hormona designada por CRF (*Corticotrophine Releasing Factor*) o factor de liberación de la corticotropina, que a su vez, estimulará la parte anterior de la hipófisis, haciendo que ésta libere una hormona de crecimiento designada por ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) que al estimular las glándulas suprarrenales proporciona la liberación de cortisol, el cual ayudará al organismo a terminar con las reacciones neurobiológicas que sean movilizadas por la acción del sistema nervioso simpático ante un estímulo amenazador (Bremner, Southwick & Charney, 1999) Southwick, Yehuda, & Wang, 1998; Charney, Deutch, Krystal, Southwick, & Davis, 1993; Graeff, 2003; Murburg, McFall, Ko & Veith, 1994).

En general, se afirma en diversos estudios sobre la respuesta normal al estrés que los niveles de liberación de la hormona CRF parecen estar aumentados, así como los niveles de cortisol (Serra, 2002; Serra, 2003; Carlson, 2002). Este resultado es bastante lógico, ya que como estamos hablando de dos sistemas complementarios es normal que las proporciones sean idénticas para que el cortisol ejerza sus funciones.

Sin embargo, parece que en el TEPT este modelo neuroendocrino se presenta de forma paradójica. Es decir, ante estímulos estresantes, estudios recientes muestran que aunque los niveles de la hormona CRF están aumentados, los niveles de cortisol aparecen disminuidos, en comparación con un grupo de control (Bryant, 2003).

Bremner, Licinio, Darnell, Krystal, Owens, Southwick *et al.* (1997) realizaron un estudio que comprobó que en el TEPT está presente una desregulación en el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Al contrario de la respuesta natural al estrés, los pacientes diagnosticados con Estrés Post-Traumático manifestaban una hipersecreción de CFR que está acompañada por una disminución de los niveles de cortisol. En este estudio, en que se utilizó una muestra compuesta por 11 veteranos de guerra del Vietnam diagnosticados con estrés post-traumático, al ser comparados con sujetos saludables se comprobó que presentaban una sensibilidad excesiva al sistema hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

Otro estudio realizado por Carrion, Weems, Ray, Glaser & Hessler (2002), con una muestra de 51 niños (30 niños y 21 niñas) con una edad media de 10.7 años que presentaban una sintomatología de estrés post-traumático, al compararlos con un grupo de control de 31 personas (las variables sexo y edad debidamente controlados), comprobaron que los niveles de cortisol (medidos a través del nivel de cortisol en la saliva) en este grupo presentaba niveles extremadamente inferiores en comparación con su respectivo grupo de control.

Otro estudio, realizado por Yehuda, Giller, Southwick, Lowy & Mason (1991), sugiere que es frecuente evaluar la efectividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal por la estimulación o inhibición de este mismo eje. Un procedimiento bastante utilizado es usar la medición de cortisol a través de la administración de dexametasona. Este glucocorticoide inhibe la liberación de ACTH proporcionando una disminución de los niveles de cortisol. Así, en las personas que sufren de estrés post-traumático, la administración de Dexametasona origina una supresión todavía más intensa que aquella ocasionada en los sujetos normales (grupo de control). De este modo, Graeff (2003) afirma que esta secreción de cortisol “es controlada por un mecanismo de retroalimentación negativa que va a actuar sobre los receptores de glucocorticoides situados en el hipocampo, donde su concentración es muy elevada, y también en el hipotálamo inhibiendo la secreción de ACTH”.

Sin embargo, y para finalizar, se verifican en la literatura bastantes estudios, como los de Gaab, Huster, Peisen, Engert, Heitz, Schad *et al.* (2002); Mason, Wang, Yehuda, Lubin, Johnson, Bremner *et al.* (2002); Mason, Kosten, Southwick & Giller (1990); y Lauc, Zvonar, Mihaljevic & Flögel (2004) que se dedican al análisis de los niveles de cortisol, o sea, comparan sujetos veteranos de guerra con diagnóstico de estrés post-traumático, con personas normales (grupo de control), comprobando que en este trastorno los sujetos presentaban un bajo valor en los niveles de cortisol tanto en

el plasma sanguíneo, como cuando se midió por la excreción salivar o de orina en un período de 24 horas.

De este modo, como hemos visto, pacientes con estrés post-traumático presentan una desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, al cual, por su implicación neurobiológica, no les permite tener una respuesta normal al acontecimiento estresante.

Otro sistema implicado en el TEPT es el sistema opiáceo endógeno. Este sistema parece estar relacionado con el trastorno de estrés post-traumático, pues algunos autores sugieren que las alteraciones en este sistema están asociadas a una sintomatología de estrés post-traumático, caracterizada por respuestas de evitación e hiper-arousal (Hageman, Andersen & Jørgensen, 2001). En exposición a acontecimientos traumáticos, parece haber un aumento de la liberación de opiáceos endógenos, los cuales ejercen una función analgésica ante el dolor. Bremner & Charney (1994) sugieren con la evidencia de un estudio realizado con veteranos de la Guerra del Vietnam con estrés post-traumático, que ante la exposición de estímulos traumáticos, éstos manifiestan una reducida sensibilidad al dolor. Esta analgesia al dolor es reversible por la administración de un antagonista opiáceo denominado naloxona.

Otro sistema implicado en el TEPT es el sistema dopaminérgico. Dentro de este sistema, al nivel del sistema nervioso central, existen tres grandes proyecciones: la proyección nigroestriada, mesolímbica y mesocortical (Carlson, 2002). Para nuestro estudio, las dos últimas tienen poco interés, pues en la literatura se sugiere que en la respuesta a determinados estímulos estresantes la proyección más sensible a estos es la mesocortical, que tiene su origen en el tegmento mesencefálico y su zona de acción al nivel del lóbulo pre-frontal, siendo caracterizada por la ocurrencia de un aumento de los niveles de liberación de dopamina en esta vía (Bremner, Southwick & Charney, 1999; Hageman, Andersen & Jørgensen, 2001). De este modo, es reconocida su implicación en el trastorno de estrés post-traumático. Aunque no existan muchos estudios relacionados con la acción dopaminérgica en el trastorno de estrés post-traumático, los pocos que hay indican un aumento de los niveles de dopamina cuando se comparan con un grupo de control (Bremner & Charney, 1994; Charney, Deutch, Krystal, Southwick, & Davis, 1993). Por ejemplo, Yehuda, 2000 *cit. in* Murburg, McFall, Ko & Veith (1994) realizó un estudio en que comparó veteranos de guerra con estrés post-traumático con sujetos normales y verificó que en la cuantificación de los niveles de dopamina en un período de 24 horas, estos se encontraban más elevados que los del grupo de control.

Con relación al sistema serotoninérgico, este tiene una considerable importancia en la regulación del sistema noradrenérgico y *arousal*, que es importantes en la manifestación sintomatológica del estrés post-traumático. Según Kolk (2001), en estudios con animales se tiene verificado que las bajas concentraciones de serotonina son incapaces de modular el *arousal*, haciendo que el comportamiento manifestado por los animales sea inapropiado debido a un aumento des-

regulado del *arousal* ante nuevos estímulos. De este modo, este mismo autor nos señala un estudio realizado por Depue y Spoont en 1986 que nos indica que el fenómeno de la disminución de los niveles de serotonina en los animales se manifiesta por comportamientos de agresividad, hipersensibilidad e hiperirritabilidad ante estímulos moderadamente estresantes. Como vemos, estos conjuntos de reacciones conductuales son bastante semejantes con lo que se verifica en los humanos que padecen de trastorno de estrés post-traumático. Así, parece ser evidente que una desregulación en la disminución del sistema serotoninérgico, ante la presencia de estímulos estresantes tiene consecuencias al nivel del sistema inhibitorio de ciertos comportamientos, desencadenando reacciones conductuales con un diagnóstico de estrés post-traumático, específicamente, la impulsividad, agresividad y hostilidad (Southwick, Paige, Morgan, Bremner, Krystal, & Charney, 1999; Newport, & Nemeroff, 2000). De este modo, y para comprobar la veracidad de tal información, Southwick, Krystal, Bremner, Morgan, Nicolaou, Nagy *et al.* (1997) realizaron un estudio en el que se proponían estudiar la potenciación del sistema serotoninérgico en los pacientes con estrés post-traumático, con la administración de 1 mg de meta-cloropenilpiperazina (MCP) – un agonista serotoninérgico (5-HT). Se ha verificado que 27% de los 26 veteranos de guerra utilizados en la muestra experimentaron ataques de pánico y 31% evidenciaron la presencia de *flashbacks*. Sin embargo, este estudio evidencia la similitud existente en el mecanismo de acción entre el MCP y la Iomina, que actúa exclusivamente en el sistema noradrenérgico, como hemos visto anteriormente.

Así, y como veremos más adelante, una de las indicaciones en el tratamiento farmacológico del TEPT, se fundamenta en la actuación de algunos fármacos en el restablecimiento disfuncional del sistema serotoninérgico, o sea, aumentando los niveles de concentración serotoninérgica en la hendidura sináptica.

Relativamente al sistema glutamatérgico, éste se constituye y produce sus efectos por la acción de tres grandes subtipos de receptores. En el TEPT, que es nuestro objetivo de estudio, es importante hacer referencia a la acción de dos de ellos: el receptor NMDA y el receptor AMPA (Carlson, 2002). Estos receptores tienen una importante repercusión en procesos relacionados con la percepción y en la codificación de recuerdos relacionados con hechos específicos (MacKay, 1997).

La transmisión del neurotransmisor glutamato está implicada en cualquier situación de respuesta a un acontecimiento estresante. De este modo, la interferencia de uno de estos tipos de receptores de glutamato puede provocar alteraciones al nivel de la memoria, como por ejemplo, la amnesia, con lo cual nos parece oportuno prever que los estados disociativos o *flashbacks*, frecuentes en el estrés post-traumático, pueden estar relacionados con una desregulación de este sistema glutamatérgico (Bremner, Krystal, Southwick & Charney, 1995; Newport, & Nemeroff, 2000; Serra, 2003).

Por último, otro sistema implicado es el sistema gabaérgico. Este sistema está compuesto por el neurotransmisor GABA y su receptor benzodiazepínico, que según Margis, Picon, Cosner & Silveira (2003) está presente en todo el SNC, afectando varios sistemas funcionales implicados en el estrés, tales como hipotálamo, amígdala, tálamo, hipocampo, etc. De este modo, y teniendo conciencia de esta implicación en el estrés post-traumático, varios estudios han sugerido que hay una disminución de los receptores benzodiazepínicos en pacientes expuestos a acontecimientos traumáticos, con una especial incidencia en la corteza pre-frontal y menos en otras estructuras (Bremner & Charney, 1994; Vermetten & Bremner, 2002; Newport & Nemeroff, 2000; Bremner, Southwick & Charney, 1999). Uno de esos estudios fue realizado por Bremner, Innis, Southwick, Staib, Zoghbi, & Charney (2000), en el cual utilizando una muestra constituida por 30 sujetos con un diagnóstico de estrés post-traumático, verificaron que 41% de esos sujetos presentaban una baja distribución de receptores benzodiazepínicos, comparados con su grupo de control, esencialmente al nivel de la corteza pre-frontal. Según este estudio, los autores sugieren que el nivel bajo de receptores benzodiazepínicos suelen estar relacionados con un mecanismo de baja regulación (*down regulation*) debido a la exposición de acontecimientos traumáticos de guerra, e igualmente puede depender de una alteración de la afinidad de los receptores para benzodiazepinas endógenas, lo que obviamente tendrá consecuencias en la bajada de niveles de los receptores. Hageman, Andersen, & Jørgensen (2001) enfatizan el mecanismo de baja regulación (*down regulation*) como primordial en la disminución del nivel de benzodiazepinas presentes en la corteza frontal.

De este modo, todos sabemos que la corteza pre-frontal regula una serie de procesos tanto cognitivos como conductuales que son potencialmente relevantes en la sintomatología del estrés post-traumático. Así, una disminución en el nivel de benzodiazepinas en esta región tendrá repercusiones al nivel del control inhibitorio de ciertos comportamientos con implicaciones tanto sociales como emocionales. Para finalizar, es referido por algunos autores, tales como, Bremner & Charney (1994); Hageman, Andersen, & Jørgensen (2001) o Vermetten & Bremner (2002), que la medicación benzodiazepínica ha sido utilizada con bastante éxito en los trastornos de ansiedad, entre los cuales se destaca el estrés post-traumático.

Como acabamos de ver, los sistemas bioquímicos, con arreglo a los estudios que presentamos, tienen implicaciones directas en la manifestación de una sintomatología de estrés post-traumático.

Sin embargo, no nos limitaremos solamente a su estudio. Actualmente, en virtud del desarrollo de técnicas de neuroimagen, es posible verificar que los pacientes con estrés post-traumático presentan marcadas alteraciones de estructuras cerebrales (Kolb, 1997; Bremner, 1997; Pissiota, Frans, Fernandez, Knorrning, Fischer & Fredrikson, 2002). De este modo, el complemento de alteraciones estructurales con los

sistemas bioquímicos ha sido fundamental en la comprensión del desarrollo de esta patología, como en el avance de posibles tratamientos, todo esto en función de una mejor calidad de vida del paciente.

Profundizaremos a continuación sobre este enfoque. Se ha verificado en diversas investigaciones, que en el TEPT los pacientes presentan recuerdos con pocos elementos narrativos y sin un hilo unitario e integrador. Es decir, presentan los denominados *flashbacks*, que se caracterizan por un recuerdo intenso de la experiencia traumática sin relación integradora con su historia (Bremner, Narayan, Staib, Southwick, McGlashan & Charney 1999; Gray & Lombardo, 2001; Bremner, Krystal, Southwick & Charney, 1995; Serra, 2003). Esta dificultad de integración de las experiencias, tan frecuentes en el TEPT, se piensa que está relacionada con la lesión o disfunción en varias y diferentes estructuras cerebrales (Bremner, 1997; Bremner, 1999; Bremner, Staib, Kaloupek, Southwick, Soufer & Charney, 1999; Pissioti, Frans, Fernandez, Knorrning, Fischer & Fredrikson, 2002; Kolb, 2001; Serra, 2003). Así, con base en estos autores, presentamos una serie de estructuras cerebrales que parecen estar relativamente alteradas en su función en pacientes con estrés post-traumático. Son las siguientes: *Los lóbulos parietales*, que parecen tener funciones de carácter integrador de las varias áreas de asociaciones corticales; *la amígdala*, la cual parece ser activada cuando los sujetos son expuestos a situaciones traumáticas, y por tanto parece estar implicada en funciones de evaluación de la información aferente de carácter emocional; *el hipocampo*, el cual parece crear un mapa cognitivo que permite toda la categorización de la experiencia; *el cuerpo calloso*, en cual permite la transferencia de la información entre los dos hemisferios, teniendo un importante papel en la integración emocional y cognitiva de la experiencia; *el giro cingulado*, del cual se piensa tener un importante papel de amplificador y de filtro, facilitando la integración de aspectos tanto cognitivos como emocionales; y por fin, *la corteza prefrontal*, en la cual se activan procesos de resolución de problemas, aprendizaje, discriminación de estímulos complejos y programación de acciones.

En este ámbito, con la utilización de técnicas de neuroimagen, varios son los estudios que han sido realizados en función del análisis de las alteraciones de las estructuras, así como de sus implicaciones, específicamente en el TEPT. De este modo, en seguida, haremos referencia a varios estudios. Así, según Pitman (2001) y Sapolsky (2001) en la literatura se ha sugerido que en el TEPT, existe una marcada relación con la reducción del volumen hipocampal, tanto derecho como izquierdo.

Un estudio realizado por Bremner, Randall, Scott, Bronen, Seibyl, Southwick *et al.* (1995), con una muestra de 26 veteranos de guerra, al ser comparado con su grupo de control compuesto por 22 personas saludables, teniendo las variables demográficas debidamente controladas, se verificó que los individuos con estrés post-traumático presentaban el hipocampo del lado derecho con una reducción de 8% en términos de volumen, relativamente a su grupo de control.

En relación al hipocampo izquierdo, estos presentaban una reducción de 3,8% de volumen en relación al grupo de control. Al utilizar la escala Wechsler de memoria para el estudio de la memoria verbal a corto plazo, se verificó que los individuos que presentaban estrés post-traumático obtuvieron puntuaciones más bajas en relación al grupo de control. Por otro lado, se verificó una correlación marcadamente positiva (0.64) entre las puntuaciones obtenidas y el volumen hipocampal, con lo cual estos autores han sugerido que cuanto menor fuera el volumen del hipocampo las puntuaciones tenderían a ser más bajas.

Lindauer, Vlieger, Jalink, Olf, Carlier, Majoie *et al.* (2004), a su vez, en un estudio por resonancia magnética realizado en una muestra de 14 oficiales de policía con diagnóstico de estrés post-traumático, al compararlos con su grupo de control constituido por 14 oficiales de policía sin trastorno post-traumático, verificaron que el volumen del hipocampo izquierdo de los sujetos con estrés post-traumático presentaba una reducción del 12.6% con relación a su grupo de control. Con relación al hipocampo derecho, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en este estudio, además de estudiarse el hipocampo, se analizaron también otras dos estructuras: la amígdala y el giro del hipocampo. Otra vez, en este estudio no se han verificado alteraciones estadísticamente significativas. Al relacionar la reducción del volumen del hipocampo con variables demográficas, se verificó también una diferencia no significativa. Por fin, en este estudio, se verificó una correlación negativa entre las re-experiencias y el volumen del hipocampo, indicando así una asociación entre la severidad de la experiencia traumática y la reducción del volumen del hipocampo.

Wignall, Dickson, Vaughan, Farrow, Wilkinson, Hunter *et al.* (2004), realizaron un estudio con una muestra de 15 pacientes con un promedio de edad de 43 años. Cuando lo compararon con su grupo de control, constituido por 11 sujetos saludables, verificaron que los pacientes con estrés post-traumático presentaban una reducción significativa del volumen hipocampal derecho. De este modo, estos resultados sugieren dos interpretaciones posibles: 1) el volumen hipocampal reducido es un factor de predisposición para el desarrollo del estrés post-traumático, o 2) la reducción del volumen hipocampal ocurre después de la presencia del acontecimiento traumático. Estas dos hipótesis, tienen implicaciones importantes a la hora de predecir las consecuencias del TEPT y también en el momento de selección del tratamiento adecuado para el referido trastorno.

Bremner, Randall, Vermetten, Staib, Bronen, Mazure *et al.* (1997) en un estudio realizado con una muestra de 17 sujetos adultos víctimas de abuso físico y sexual en la infancia, con TEPT, cuando fueron comparados con su grupo de control con las variables demográficas debidamente controladas, se verificó una reducción de 12% en el volumen hipocampal izquierdo. Con relación al volumen hipocampal derecho, éste presentó una reducción de 5%, no considerado significativo por los investigadores. Posteriormente, y como

ya verificamos en un estudio anteriormente mencionado, se verificó un perjuicio de la memoria verbal a corto plazo por la utilización de la escala Wechsler de memoria. Se verificó también una correlación estadísticamente significativa entre la reducción del volumen hipocampal y el número de años de duración del abuso en la infancia. Con relación a la medición del volumen en otras estructuras cerebrales, se verificó que tanto la amígdala como el lóbulo temporal no presentaban cualquier diferencia estadísticamente significativa.

Ante este conjunto de estudios que evidencian la presencia de la reducción del volumen hipocampal en el estrés post-traumático, hay una pregunta que inevitablemente tendremos que plantear: ¿Porqué el volumen hipocampal aparece reducido en el estrés post-traumático? Diversos investigadores, por el análisis de varios estudios, intentan proporcionarnos una respuesta.

Diversos estudios tales como los de Shin, Heckers, Krangel, Macklin, Orr *et al.* (2004); Bremner, Randall, Vermetten, Staib, Bronen, Mazure *et al.* (1997); Lindauer, Vlioger, Jalink, Olf, Carlier, Majoie *et al.* (2004); Kolb (1997); Yehuda (2001), refieren que el papel de los glicocorticoides liberados durante el estrés, tiene una importancia fundamental en la reducción del volumen hipocampal en el trastorno de estrés post-traumático. Según estos autores, esta liberación de glicocorticoides, que tiene el mayor centro de actuación al nivel cerebral en el hipocampo, provocará una atrofia de las dendritas de las neuronas del hipocampo. Con todo, esto depende de la duración del estrés, es decir, si tiene una duración corta, esta degradación de las dendritas es reversible pero si tiene características de cronicidad ocasionará la muerte de las neuronas del hipocampo, tal y como se manifiesta por la consecuente reducción del volumen del hipocampo, muy característico de los pacientes con TEPT. Sin embargo, Vermetten & Bremner (2002) refieren que la etiología de la disminución del volumen del hipocampo puede incluir también un nivel crónico elevado de cortisol.

Hamner, Lorberbaum & George (1999) describen otro tipo de estructuras que, igual que el hipocampo, suelen estar envueltas en el TEPT. Así, estos autores sugieren

“...que el cortex cingular anterior cumple una función importante en la sincronización entre los estímulos impulsados sensorialmente desde el exterior y desde el interior y las estructuras límbicas involucradas en respuestas emocionales y conductuales a los estímulos condicionados. Esta región cingulada anterior puede ser disfuncional en pacientes con PETP, lo que facilita las respuestas emocionales y de comportamiento exagerado (hiper excitación) característica de la enfermedad”.

Para complementar la afirmación de los autores anteriormente mencionados, Bremner, Southwick & Charney (1999) refieren que lesiones en el giro cingulado anterior provocan en el paciente experiencias intensas de miedo y angustia, con lo cual concluyen que esta estructura también tiene un papel importante en el control de respuestas de miedo.

Ante lo expuesto, Lanius, Williamson, Densmore, Boksmann, Gupta, Neufeld *et al.* (2001) realizaron un estudio de

de resonancia magnética funcional (fMRI), con una muestra de nueve sujetos con diagnóstico de estrés post-traumático como resultado de abusos sexuales. Cuando se comparó esta muestra con nueve sujetos saludables, se verificó con el análisis del flujo sanguíneo en determinadas áreas, que los pacientes con estrés post-traumático muestran un bajo nivel de activación cerebral en el giro cingulado anterior, tálamo y corteza pre-frontal. De este modo, estos autores refieren que los elevados niveles de *arousal* característico de los pacientes con estrés post-traumático ante experiencias traumáticas pueden conducir a alteraciones del tálamo que dificultan el procesamiento sensorial, resultando en una desregulación de la corteza frontal y del giro angular. Según estos autores, este parece ser el mecanismo subyacente al fenómeno de *flash-backs* característico del Estrés Post-Traumático.

Otro estudio muy similar realizado por Shin, Whalen, Pitman, Bush, Macklin, Lasko *et al.* (2001) tras la utilización de la técnica fMRI, con una muestra de ocho veteranos de guerra con diagnóstico de estrés post-traumático, al compararlos con ocho sujetos normales, ha demostrado que en la ejecución de pruebas en que se desencadena el funcionamiento del giro angular anterior, como el test Stroop emocional, los pacientes con trastorno de estrés post-traumático presentan un bajo nivel de actividad en esta región comparado con el grupo de control, que obtuvo la respuesta contraria.

Para finalizar, algunos autores como Koenen, Driver, Oscar-Berman, Wolfe, Folsom, Huang *et al.* (2001) y Bremner, Narayan, Staib, Southwick, McGlashan, & Charney (1999) sugieren que sujetos con estrés post-traumático presentan una desregulación en la ejecución de tareas que implican el lóbulo frontal. El lóbulo frontal, de una manera general, desempeña un papel bastante importante en el planeamiento motor, en actividades que implican juicio, raciocino, mantenimiento de la atención, concentración, procesos de codificación y evocación de la memoria, regulación de impulsos y regulación de estados de humor. (Gilboa, Shalev, Laor, Lester, Louzoun, Chisin *et al.*, 2004). Como estas funciones están directamente relacionadas con la sintomatología del estrés post-traumático, estos mismos autores corroboran esta afirmación refiriendo algunos estudios que evalúan el desempeño cognitivo de sujetos con estrés post-traumático, verificando un perjuicio considerable en la memoria y el aprendizaje.

Finalizada esta caracterización de los varios sistemas y estructuras subyacentes a toda la sintomatología presente en el estrés post-traumático, consideramos muy pertinente finalizar este artículo con una breve referencia a las indicaciones farmacológicas actuales para el TEPT.

Indicaciones farmacológicas

La investigación y el conocimiento de los procesos neurobiológicos implicados en la etiología del estrés post-traumático es el primer paso para el desarrollo de tratamientos aplicados a este trastorno. Como hemos visto, el estrés

post-traumático, a nivel neurobiológico, de una manera general, se fundamenta en un conjunto de alteraciones de algunos neurotransmisores y sistemas cerebrales específicos (Bremner & Charney 1994). De este modo, es fácil vaticinar que el desarrollo de fármacos específicos para actuar en esos sistemas representa un avance y una consecuente aproximación a la eficacia del tratamiento del estrés post-traumático.

Pasaremos ahora a la caracterización de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del estrés post-traumático, sin profundizar en su estudio pero sí haciendo simplemente una breve referencia.

Para empezar, según Bernik, Laranjeiras & Corregiari (2003), hay dos grandes categorías de síntomas sobre los cuales van a actuar los fármacos implicados en el tratamiento del estrés post-traumático. Así, en una primera categoría, los fármacos actúan sobre los síntomas principales o nucleares del trastorno, o sea, la re-experimentación recurrente e intrusiva de los acontecimientos traumáticos, la evitación de acontecimientos traumáticos, ansiedad generalizada e hiperexcitación. Por otro lado, los fármacos también actúan sobre los síntomas secundarios de este trastorno, o sea, en la disfunción ocupacional, vocacional y social y en la baja resistencia al estrés. Esta actuación farmacológica, tiene como principal objetivo, obviamente, reducir toda la sintomatología característica de este trastorno de modo que proporcione al paciente una mejor calidad de vida.

De este modo, son varios los estudios citados en la literatura que relatan la eficacia de algunos medicamentos específicos en el tratamiento del estrés post-traumático.

Dentro del ámbito de la psicofarmacología, los fármacos más utilizados en el tratamiento del estrés post-traumático son esencialmente los tres grandes grupos de antidepresivos, es decir, los antidepresivos tricíclicos; los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO's) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Estos fármacos se muestran eficaces en el control del hiperarousal del estrés post-traumático, en la disminución de la recurrencia de me-

morias intrusivas de acontecimientos traumáticos y en las respuestas de evitación de los mismos (Escalona, Canive, Calais & Davidson, 2002; Hageman, Andersen & Jørgensen, 2001; Penava, Otto, Pollack, & Rosenbaum, 1997).

Según otros autores, como Albucher & Liberzon (2002); Friedman (2000); Kolk (2001) e Orr (1994) la eficacia del control de la recurrencia de la sintomatología de este trastorno también se produce por la administración de fármacos ansiolíticos (esencialmente benzodiazepínicos), anticonvulsivos y antipsicóticos, tanto clásicos como atípicos. Sin embargo, en este último caso, la cantidad de efectos adversos (de tipo extrapiramidal) que originan estos fármacos, hace que se tengan serias reservas en cuanto a su aplicación.

Por último, parece que el uso único y exclusivo de los fármacos no logra una eficacia total y por tanto debe hacerse siempre un tratamiento combinado de farmacoterapia con terapia cognitivo-conductual, para alcanzar una mayor eficacia y la consecuente disminución de la recurrencia de la sintomatología típica del TEPT (Parra, 1999).

Conclusión

Como conclusión, hemos verificado que son múltiples los mecanismos que están presentes en la respuesta a un acontecimiento traumático. La desregulación de estos mecanismos, característica del estrés post-traumático, desencadena un conjunto de respuestas inadecuadas que tienen repercusiones en el paciente de tipo físico, psicológico y social, como hemos visto.

Actualmente se procura controlar este comportamiento inadecuado con la administración de un tratamiento conjunto de farmacoterapia y terapia cognitivo-conductual, de modo que se pueda restablecer el equilibrio homeostático funcional del organismo, con la consecuente repercusión en la mejora de la calidad de vida de los enfermos.

Referencias

- Albucher, R. C. & Liberzon, I. (2002). Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *Journal of Psychiatric Research*, 36, 355-367.
- Bergherr, T., Bremner, J. D., Southwick, S. M., Charney, D. S. & Krystal, J. H. (1997). Neurobiological Perspectives on Trauma and Aging. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(1), 27-58.
- Bernik, M., Laranjeiras, M. & Corregiari, F. (2003). Tratamento farmacológico do transtorno de Estrés pós-traumático. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 25, 46-50.
- Bremner, J. D. & Charney, D. S. (1994). Neurobiology of Posttraumatic Estrés Disorder. In D. Darcourt, J. Mendlewicz, G. Racagni & N. Brunello (Eds.), *Current Therapeutic Approaches to Panic and Other Anxiety Disorders* (Vol. 8, pp. 171-186). New York: Kanger.
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. et al. (1995). MRI-Based Measurement of Hippocampal Volume in Patients with Combat Related Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry*, 152, 973-981.
- Bremner, J. D., Krystal, J., Southwick, S. & Charney, D. S. (1995). Functional Neuroanatomical Correlates of the Effects of Stress on Memory. *International Society for Traumatic Estrés Studies*, 8 (4), 527-553.
- Bremner, J. D., Krystal, J. H., Southwick, S. M. & Charney, D. S. (1996). Noradrenergic Mechanisms in Estrés and Anxiety: II Clinical Studies. *Synapse*, 23, 39-51.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C. et al. (1997). Magnetic Resonance Imaging-Based Measurement of Hippocampal Volume in Posttraumatic Estrés Disorder Related to Childhood Physical and Sexual Abuse - A Preliminary Report. *Biol Psychiatry*, 41, 23-32.
- Bremner, J. D., Licinio, J., Darnell, A., Krystal, J. H., Owens, M. J., Southwick, S. M. et al. (1997). Elevated CSF Corticotropin-Releasing Factor Concentrations in Posttraumatic Estrés Disorder. *Am J Psychiatry*, 154, 624-629.
- Bremner, J. D. (1997). Neuroimaging Studies In PTSD. *NCP Clinical Quarterly*, 7(4).
- Bremner, J. D. (1999). Does Estrés Damage the Brain? *Biol Psychiatry*, 45, 797-805.
- Bremner, J. D., Narayan, M., Staib, L. H., Southwick, S. M., McGlashan, T. & Charney, D. S. (1999). Neural Correlates of Memories of Childhood Sexual Abuse in Women With and Without Posttraumatic Estrés Disorder. *Am J Psychiatry*, 156, 1787-1795.

- Bremner, J. D., Staib, L., Kaloupek, D., Southwick, S., Soufer, R. & Charney, D. (1999). Neural Correlates of Exposure to Traumatic Picture and Sound in Vietnam Combat Veterans with and without Posttraumatic Estrés Disorder: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry*, 45, 806-816.
- Bremner, J. D., Southwick, S. M. & Charney, D. S. (1999). The Neurobiology of Posttraumatic Estrés Disorder: An Integration of Animal and Human Research. In P. A. Saigh & J. D. Bremner (Eds.), *Posttraumatic Estrés Disorder: a comprehensive text* (pp. 103-143). New York: Allyn and Bacon.
- Bremner, J. D., Innis, R. B., Southwick, S., Staib, L., Zoghbi, S. & Charney, D. S. (2000). Decreased Benzodiazepine Receptor Binding in Prefrontal Cortex in Combat-Related Posttraumatic Estrés Disorder. *Am J Psychiatry*, 157, 1120-1126.
- Bremner, J. D. (2001). Hypotheses and Controversies Related to Effects of Estrés on the Hippocampus: An Argument for Estrés-Induced Damage to the Hippocampus in Patients With Posttraumatic Estrés Disorder. *Hippocampus*, 11, 75-81.
- Bryant, R. A. (2003). Acute Estrés Reactions: Can Biological Responses Predict Posttraumatic Estrés Disorder? *CNS Spectr*, 8(9), 668-674.
- Carlson, N. R. (2002). *Fisiología de la Conducta* (4ed. versión española). Barcelona: Ariel.
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Ray, R. D., Glaser, B., & Hessel, D. (2002). Diurnal Salivary Cortisol in Pediatric Posttraumatic Estrés Disorder. *Biol Psychiatry*, 51, 575-582.
- Charney, D. S., Deutch, A., Krystral, J., Southwick, S. M. & Davis, M. (1993). Psychobiologic Mechanisms of Posttraumatic Estrés Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 294-305.
- Da Costa, J.M. (1871). Membranous enteritis. *Am. J. Med.*, 124, 321-338.
- Escalona, R., Canive, J. M., Calais, L. A. & Davidson, J. (2002). Fluvoxamine Treatment in Veterans with Combat-Related Post-Traumatic Estrés Disorder. *Depression and Anxiety*, 15, 29-33.
- Frans, O. (2003). Posttraumatic Estrés Disorder in the General Population. *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of the Social Sciences*, 129, 1-68.
- Friedman, M. (1994). Biological Approaches to the Diagnosis and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. In G. S. Everly & J. M. Latung (Eds.), *Psychotraumatology: Key Papers and Core Concepts in Post-traumatic Stress* (pp. 171-194). New York: Plenum Press.
- Friedman, M. & Yehuda, R. (1995). Posttraumatic Estrés Disorder and Comorbidity: Psychobiological Approaches to Differential Diagnosis. In M. Friedman, D. S. Charney & A. Deutch (Eds.), *Neurobiological and Clinical Consequences of Estrés: From Normal Adaptation to PTSD* (pp. 429-445). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Friedman, M. (2000). A Guide to the Literature on Pharmacotherapy for PTSD. *PTSD Research Quarterly*, 11(1), 1-8.
- Gaab, J., Huster, D., Peisen, R., Engert, V., Heitz, V., Schad, T. et al. (2002). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reactivity in Chronic Fatigue Syndrome and Health Under Psychological, Physiological, and Pharmacological Stimulation. *Psychosomatic Medicine*, 64, 951-962.
- Gerardi, R., Keane, T., Cahoon, B. & Klauminzer, G. (1994). An In Vivo Assessment of Physiological Arousal in Posttraumatic Estrés Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 103(4), 825-827.
- Gilboa, A., Shalev, A. Y., Laor, L., Lester, H., Louzoun, Y., Chisin, R. et al. (2004). Functional Connectivity of the Prefrontal Cortex and the Amygdala in Posttraumatic Estrés Disorder. *Biol Psychiatry*, 55, 263-272.
- Graeff, F. G. (2003). Bases biológicas do transtorno de eEstrés pós-traumático. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 25(1), 21-24.
- Gray, M. J. & Lombardo, T. W. (2001). Complexity of Trauma Narratives as an Index of Fragmented Memory in PTSD: A Critical Analysis. *Applied Cognitive Psychology*, 15, 1-16.
- Grinage, B. D. (2003). Diagnosis and Management of Post-traumatic Estrés Disorder. *American Family Physician*, 68(12 December), 2401-2409.
- Hageman, I., Andersen, H. & Jørgensen, M. (2001). Post-traumatic Estrés disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatri Scandinavica*, 104, 411-422.
- Hamner, M. B., Lorberbaum, J. P. & George, M. S. (1999). Potential Role of the Anterior Cingulate Cortex in PTSD: Review and Hypothesis. *Depression and Anxiety*, 9, 1-14.
- Kapczinski, F. (2003). Atualização em eEstrés pós-traumático. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 25(Supl. I), 1-2.
- Kessler, R. C. (2000). Posttraumatic Estrés Disorder: The Burden to the Individual and to Society. *Journal Clinical Psychiatry*, 61(5), 4-12.
- Koenen, K., Driver, K., Oscar-Berman, M., Wolfe, J., Folsom, S., Huang, M. et al. (2001). Measures of Prefrontal System Dysfunction in Posttraumatic Estrés Disorder. *Brain and Cognition*, 45, 64-78.
- Kolk, B. v. d. (1997). The Psychobiology of Posttraumatic Estrés Disorder. *Journal Clinical Psychiatry*, 58(9), 16-24.
- Kolk, B. v. d. (2001). The psychobiology and psychopharmacology of PTSD. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 16, 49-64.
- Lanius, R., Williamson, P., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M. A., Neufeld, R. W. et al. (2001). Neural Correlates of Traumatic Memories in Posttraumatic Estrés Disorder: A Functional MRI Investigation. *Am J Psychiatry*, 158, 1920-1922.
- Lauc, G., Zvonar, K., Mihaljevic, Z. & Flögel, M. (2004). Post-awakening changes in salivary cortisol in veterans with and without PTSD. *Estrés and Health*, 20, 99-102.
- Lindauer, R., Vlieger, E.-J., Jalink, M., Olff, M., Carlier, I., Majoie, C. et al. (2004). Smaller Hippocampal Volume in Dutch Police Officers with Posttraumatic Estrés Disorder. *Biol Psychiatry*, 56, 356-363.
- MacKay, W. (1997). *Neurofisiologia sem lágrimas*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Margis, R., Picon, P., Cosner, A. F. & Silveira, R. O. (2003). Relação entre Estrésores, Estrés e Ansiedade. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 25(supl. 1 Abril), 65-74.
- Mason, J., Kosten, T., Southwick, S. & Giller, E. (1990). The Use of Psychoendocrine Strategies in Post-Traumatic Estrés Disorder. *Journal of Applied Social Psychology*, 20, 1822-1846.
- Mason, J., Wang, S., Yehuda, R., Lubin, H., Johnson, D., Bremner, J. D. et al. (2002). Marked Lability in Urinary Cortisol Levels in Subgroups of Combat Veterans with Posttraumatic Estrés Disorder During an Intensive Exposure Treatment Program. *Psychosomatic Medicine*, 64, 238-246.
- Murburg, M., McFall, M., Ko, G. & Veith, R. (1994). Estrés-Induced Alterations in Plasma Catecholamines and Sympathetic Nervous System Function in PTSD. In M. Murburg (Ed.), *Catecholamine Function in Post-traumatic Estrés Disorder: Emerging Concepts* (pp. 189-202). Washington: American Psychiatric Press.
- Newport, J. & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of Posttraumatic Estrés Disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 211-218.
- Orr, S. P. (1994). An Overview of Psychophysiological Studies of PTSD. *PTSD Research Quarterly*, 5(1), 1-8.
- Parra, A. (1999). Antidepressivos. In G. Gómez-Jarabo (Ed.), *Farmacología de la Conducta: Manual Básico para Psicoterapeutas y Clínicos*. Madrid: Síntesis Psicología.
- Penava, S., Otto, M., Pollack, M. H. & Rosenbaum, J. (1997). Current Status of Pharmacotherapy for PTSD: An Effect Size Analysis of Controlled Studies. *Depression and Anxiety*, 4, 240-242.
- Perry, B., Southwick, S., Yehuda, R. & Giller, E. (1990). Adrenergic receptor regulation in post-traumatic Estrés disorder. In E. Giller (Ed.), *Advances in Psychiatry: Biological Assessment and Treatment of Post Traumatic Estrés Disorder* (pp. 87-115). Washington: American Psychiatric Press.
- Pissiota, A., Frans, Ö., Fernandez, M., Knorrning, L. v., Fischer, H. & Fredrikson, M. (2002). Neurofunctional correlates of posttraumatic Estrés disorder: a PET symptom provocation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience*, 252, 68-75.
- Pitman, R. K. (2001). Hippocampal Diminution in PTSD: More (or Less?) Than Meets the Eye. *Hippocampus*, 11, 73-74.
- Saigh, P. A. & Bremner, J. D. (1999). The History of Posttraumatic Estrés Disorder. In P. A. Saigh & J. D. Bremner (Eds.), *Posttraumatic Estrés Disorder: a comprehensive text* (pp. 1-18). New York: Allyn and Bacon.
- Sapolsky, R. M. (2001). Atrophy of the Hippocampus in Posttraumatic Estrés Disorder: How and When? *Hippocampus*, 11, 90-91.
- Schnurr, P. P., Friedman, M. & Bernardy, N. (2002). Research on Posttraumatic Estrés Disorder: Epidemiology, Pathophysiology, and Assessment. *Journal Clin Psychology*, 58, 877-889.

- Seara, J. L. F. (2002). *Estrés y Salud*. Salamanca: Grupo Editorial Universitario.
- Serra, A. V. (2003). *O Trastorno de Estrés Pós-Traumático* (1 ed.). Coimbra: Universidade de Coimbra.
- Shin, L. M., Whalen, P. J., Pitman, R. K., Bush, G., Macklin, M. L., Lasko, N. B. *et al.* (2001). An fMRI Study of Anterior Cingulate Function in Posttraumatic Estrés Disorder. *Biol Psychiatry*, *50*, 932-942.
- Shin, L. M., Shin, P. S., Heckers, S., Krangel, T. S., Macklin, M. L., Orr, S. P. *et al.* (2004). Hippocampal Function in Posttraumatic Estrés Disorder. *Hippocampus*, *14*, 292-300.
- Southwick, S., Krystal, J. H., Morgan, A., Johnson, D., Nagy, L., Nicolaou, A. *et al.* (1993). Abnormal Noradrenergic Function in Posttraumatic Estrés Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *50*, 266-274.
- Southwick, S., Krystal, J., Bremner, J. D., Morgan, C., Nicolaou, A., Nagy, L. *et al.* (1997). Neuroendocrine and Serotonergic Function in Posttraumatic Estrés Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *54*, 749-758.
- Southwick, S., Yehuda, R. & Wang, S. (1998). Neuroendocrine Alterations in Posttraumatic Estrés Disorder. *Psychiatric Annals*, *28*(8 August), 436-442.
- Southwick, S., Paige, S., Morgan, A., Bremner, J. D., Krystal, J. H. & Charney, D. (1999). Neurotransmitter Alterations in PTSD: Catecholamines and Serotonin. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *4*(4 October), 242-248.
- Southwick, S. & Friedman, M. (2001). Neurobiological Models of Posttraumatic Estrés Disorder. In E. Gerrity, T. M. Keane & F. Tuma (Eds.), *The Mental Health Consequences of Torture* (pp. 73-87). New York: Kluwer Academic.
- Stein, B.D., Elliott, M.N., Jaycox, L., Collins, R.L., Berry, S.H., Klein, D.J., & Schuster, M.A. (2004). A national longitudinal study of the psychological consequences of the September 11, 2001 terrorist attacks: Reactions, impairment, and help-seeking. *Psychiatry*, *67*, 105-117.
- Vermetten, E. & Bremner, J. D. (2002). Circuits and Systems in Estrés: Applications to Neurobiology and Treatment in Posttraumatic Estrés Disorder. *Depression and Anxiety*, *16*, 14-38.
- Wignall, E. L., Dickson, J. M., Vaughan, P., Farrow, T. F. D., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D. *et al.* (2004). Smaller Hippocampal Volume in Patients with Recent-Onset Posttraumatic Estrés Disorder. *Biol Psychiatry*, *56*, 832-836.
- Yang, P., Wub, M.-T., Hsud, C.-C. & Kera, J.-H. (2004). Evidence of early neurobiological alternations in adolescents with posttraumatic Estrés disorder: a functional MRI study. *Neuroscience Letters*, *370*, 13-18.
- Yehuda, R., Giller, E. L., Southwick, S. M., Lowy, M. T. & Mason, J. (1991). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Dysfunction in Posttraumatic Estrés Disorder. *Biol Psychiatry*, *30*, 1031-1048.
- Yehuda, R. (2001). Are Glucocorticoids Responsible for Putative Hippocampal Damage in PTSD? How and When to Decide. *Hippocampus*, *11*, 85-89.

(Artículo recibido: 4-2-2007; revisado: 5-10-09; aceptado: 19-11-2009)