

Capítulo 4. Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés: una visión multidisciplinaria

Abraham Puga-Olguín, Rafael Fernández-Demeneghi, Luis Ángel Flores-Aguilar, Daniel Hernández-Baltazar, Iliana Tamara Cibrián-Llanderal

Resumen

Los trastornos relacionados con traumas y factores de estrés se caracterizan por la gran valencia emocional que fue asociada a los eventos traumáticos, lo cual puede inducir tanto alteraciones físicas como emocionales en los individuos. En estas alteraciones se han detectado cambios en la funcionalidad de diversas estructuras cerebrales, lo cual puede modificar la conducta de las personas. Actualmente, se tiene cierto conocimiento sobre la etiología y tratamiento, sin embargo, al ser trastornos con un origen multifactorial, aún se siguen investigando varios enfoques con el objetivo de revertir los síntomas y mejorar la calidad de vida de las personas que los padecen. Además, estos trastornos psiquiátricos tienen una alta prevalencia en la población y representan un alto gasto a la salud pública, por lo cual, es de importancia su estudio, prevención y tratamiento. Por lo tanto, en el presente capítulo revisamos los aspectos etiológicos y clínicos, destacando las bases genéticas, ambientales y neurobiológicas que subyacen a estos trastornos. El conocimiento de la génesis de la enfermedad permitirá desarrollar mejores tratamientos.

Criterios diagnósticos y características generales de los trastornos relacionados con traumas y factores de estrés

Actualmente, cuando se habla sobre estrés o estímulo estresante se piensa que son sinónimos, pero esto es erróneo. Evolutivamente, el estrés es una respuesta adaptativa que garantiza la supervivencia de los individuos. En este sentido, el estrés es una tensión que ocurre en el organismo en respuesta a estímulos del medio ambiente y a estos se les conoce como estímulos, eventos o factores estresantes (Rodríguez-Landa, Bernal-Morales, & Gutiérrez-García, 2015).

Un evento estresante conlleva consecuencias fisiológicas en los organismos (Turner et al., 2020), como el aumento de la presión arterial, aumento de moléculas de estrés oxidativo/nitrosativo, aunado a la activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-

Adrenal (HHA) (Cibrian-Llanderal, Melgarejo-Gutierrez, & Hernandez-Baltazar, 2018), todo esto con el objetivo de mantener la homeostasis del organismo. Sin embargo, cuando este estímulo estresante es de gran magnitud aunado a la vulnerabilidad del sujeto, puede generar un evento traumático y así inducir trastornos psicológicos caracterizados por síntomas anhedónicos y disfóricos, que se evidencian como enfado y hostilidad, o síntomas disociativos (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

En virtud de que las facies clínicas son diversas, estas manifestaciones son contempladas en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)* de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, por sus siglas en inglés), dentro de la categoría de trastornos relacionados con traumas y factores de estrés (TRTFE), en la que están incluidos *el trastorno de apego reactivo, trastorno de relación social desinhibida, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo, trastornos de adaptación, otro trastorno relacionado con traumas y factores de estrés especificado, y trastorno relacionado con traumas y factores de estrés no especificado* (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013); de los cuales el TEPT (del inglés Posttraumatic stress disorder - PTSD), el trastorno de estrés agudo y los trastornos de adaptación, dada su mayor prevalencia clínica, se abordarán en mayor proporción en algunos apartados de este capítulo.

Si bien los trastornos inducidos por eventos traumáticos o estresantes comparten síntomas, existen pautas clínicas para discernir su naturaleza (Tabla 1). Es destacable que, en el TEPT predominan las afectaciones emocionales y de comportamiento, evocando reexperimentación y miedo en respuesta al estímulo traumático; o bien anhedonia y estados de ánimo disfóricos. Mientras que, en el trastorno de estrés agudo, las personas exhiben un comportamiento caótico o impulsivo, donde son comunes los episodios de ansiedad e ideación al caos, lo cual limita el desenvolvimiento social, induce absentismo laboral y afecta las relaciones interpersonales.

Tabla 1. Aspectos generales ponderados como criterios diagnósticos y factores de riesgo de trastornos relacionados con traumas y factores de estrés.

Trastorno	Criterios diagnósticos	Factores de riesgo
Trastorno de estrés postraumático	Adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual. B. Presencia de síntomas de intrusión asociados al (los) evento(s) traumático(s). C. Evitación persistente de los estímulos relacionados con el suceso traumático. D. Alteraciones negativas tanto cognitivas como del estado de ánimo. E. Alteración de la alerta y reactividad. F. La duración de los criterios B, C, D, y E; es mayor a un mes. G. Malestar clínico con deterioro en su capacidad laboral y de interacción social. H. Alteraciones clínicas no atribuibles a una sustancia o a otra afección médica.	Factores temperamentales, ambientales y anomalías neuroanatómicas (reducción del volumen del hipocampo) (Ben-Zion et al., 2020).
	Niños menores de 6 años A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, destacando: a) presencia del evento traumático ocurrido a otros, principalmente a los cuidadores primarios. b) Conocimiento de que el evento traumático le sucedió a uno de los padres o cuidadores. B. Presencia de síntomas de intrusión asociados al (los) evento(s) traumático(s), destacando: 1) recuerdos angustiosos recurrentes, pero aclarando que los recuerdos espontáneos e intrusivos no deben ser angustiosos necesariamente y se pueden expresar en el juego. 2) En los sueños es imposible determinar si el contenido aterrador está relacionado con el trauma. 3) Las reacciones disociativas pueden presentarse en el juego. C. Evitación persistente de los estímulos relacionados con el suceso(s) traumático(s), alteraciones en aspectos cognitivos y del estado de ánimo. D. Alteración de la alerta y reactividad. E. La duración del trastorno es superior a un mes. F. Malestar clínico y problemas con padres, hermanos, cuidadores o escolares. G. Alteraciones clínicas no atribuibles a una sustancia o a otra afección médica.	

Trastorno de estrés agudo	A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual.	Factores temperamentales, ambientales, genéticos y fisiológicos.
	B. Presencia de síntomas de intrusión, estado de ánimo negativo, disociación, evitación y alerta ante un evento(s) traumático(s).	
	C. La duración del trastorno es de tres días a un mes después del estímulo traumático.	
	D. Malestar clínico con deterioro en su capacidad laboral y de interacción social.	
	E. El trastorno no es atribuible a efectos de sustancias u otra afección médica.	
Trastornos de adaptación	A. Desarrollo de síntomas emocionales o del comportamiento en respuesta a factores estresantes determinado en los tres meses posteriores al trauma.	
	B. Comportamientos clínicos alterados: 1) malestar desproporcional al contexto; 2) deterioro de aspectos laborales y sociales.	
	C. La alteración no está relacionada a un trastorno mental preexistente.	
	D. Los síntomas no están asociados al duelo.	
	E. Los síntomas no se extienden a más de 6 meses.	

* Basado en el DSM-5, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.

Diagnóstico diferencial

Dada la similitud de los síntomas entre el TEPT, el trastorno de estrés agudo y los trastornos de adaptación, los especialistas en salud mental comúnmente se apoyan en el diagnóstico diferencial (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). Por ejemplo:

- Trastornos como el de depresión mayor no cumplen con los criterios B, C, D y E (descritos en la Tabla 1) propios del TEPT.
- El trastorno de estrés agudo se distingue del TEPT dado que el trastorno de estrés agudo induce síntomas tempranos (3 días a 1 mes) posterior al trauma.

- En los trastornos de adaptación, el factor estresante puede ser de cualquier gravedad lo que no cumple el criterio A del trastorno de estrés agudo.
- En el trastorno obsesivo-compulsivo, los pensamientos intrusivos no están relacionados con un evento traumático experimentado, suele haber compulsiones y no aparecen síntomas del trastorno de estrés agudo.
- Los síntomas del trastorno de estrés agudo, y las alteraciones neurocognitivas asociadas a traumatismo cerebral, pueden ser distinguidas por resonancia magnética funcional.
- En los trastornos de adaptación, el factor estresante puede ser de cualquier gravedad, y no sólo de la requerida para el TEPT.
- El sujeto que cumple con los síntomas para un trastorno depresivo mayor es descartable para el diagnóstico de trastornos de adaptación.

Etiología

Factores genéticos

Los TRTFE son un grupo de alteraciones psiquiátricas debilitantes e incapacitantes con una etiología compleja. Aunque los estudios destinados a explorar la susceptibilidad genética y los desencadenantes ambientales que subyacen a estos trastornos han ido en aumento; los resultados son limitados y altamente heterogéneos (Almli, Fani, Smith, & Ressler, 2014; Zhang et al., 2017).

Una de las preguntas importantes sobre este tipo de trastornos, es por qué sólo el 20% ó 30% de los sujetos que han experimentado eventos traumáticos desarrollan estas alteraciones, a diferencia del resto, los cuales son resilientes ante los traumas y/o condiciones de estrés (Digangi, Guffanti, McLaughlin, & Koenen, 2013). En este sentido, algunos autores argumentan que probablemente esto se deba a factores genéticos. Un experimento con gemelos monocigóticos como sujetos de estudio, encontró que la vulnerabilidad familiar compartida es un factor de riesgo para el desarrollo del TEPT (Koenen et al., 2003) y que genes como el

FKBP5 se han relacionado con la respuesta al estrés, la regulación del eje HHA y con el TEPT (Koenen et al., 2005).

Por otro lado, un estudio realizado por Zhang et al. (2017) observó que 43 genes están relacionados con el TEPT; mientras que Guillen-Burgos & Gutierrez-Ruiz (2018) encontraron otros 12 genes implicados, dentro de los cuales destacan principalmente *SLC64A*, *FKBP5*, *DAT1*, *DRD2* y *ADCYAP1R1*. Por lo tanto, el factor genético juega un papel muy importante en el desarrollo de trastornos relacionados con eventos traumáticos o estresantes.

Neurobiología

En personas diagnosticadas con TRTFE se han detectado anomalías estructurales y funcionales a nivel cerebral, en áreas prefrontales y estructuras relacionadas con las emociones, que están involucradas en el procesamiento cognitivo y la respuesta al estrés (Li et al., 2014; Meng et al., 2014; O'Doherty, Chitty, Saddiqui, Bennett, & Lagopoulos, 2015; Stark et al., 2015).

Cabe aclarar, que el circuito emocional tiene una alta importancia en los TRTFE, la estructura que destaca es la amígdala, la cual participa en el procesamiento emocional, así como en la adquisición, la expresión y la regulación del miedo; también juega un papel muy importante en los recuerdos traumáticos, el condicionamiento al miedo y la generalización del mismo (Duvarci & Pare, 2014; Marek, Strobel, Bredy, & Sah, 2013). Además, las personas con este tipo de condiciones muestran una mayor reacción al miedo e hipervigilancia del ambiente (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013); exhibiendo conductas alteradas en respuesta a estímulos relacionados con el trauma, a la vez asociado a hiperactivación de la amígdala (Hayes, Hayes, & Mikedis, 2012; Sartory et al., 2013; Stark et al., 2015). Los pacientes diagnosticados con estos trastornos también presentan alteraciones de la memoria y disfunción del hipocampo, que se asocia con anomalías basadas en sensaciones y representaciones contextuales de un evento traumático (Acheson, Gresack, & Risbrough, 2012; Brewin, Gregory, Lipton, & Burgess, 2010). Cabe destacar, que el hipocampo está involucrado en la

formación y procesamiento de la memoria (Battaglia, Benchenane, Sirota, Pennartz, & Wiener, 2011), pero en pacientes con algún trastorno relacionado con traumas se ha detectado una alteración del funcionamiento de esta estructura cerebral, lo cual puede generar alteraciones en procesos cognitivos y de memoria en comparación con sujetos sanos (Karl et al., 2006; Kitayama, Vaccarino, Kutner, Weiss, & Bremner, 2005; O'Doherty et al., 2015).

Por otro lado, la desregulación neuroendocrina se ha relacionado con estos trastornos psiquiátricos, donde la exposición al trauma es capaz de alterar el funcionamiento del eje HHA, así como la concentración de cortisol en sangre (Daskalakis, Lehrner, & Yehuda, 2013; Wingenfeld & Wolf, 2014; Zoladz & Diamond, 2013), generando conductas disfuncionales en respuesta a los estímulos estresantes o traumáticos. A nivel neuronal se han identificado alteraciones en las concentraciones de serotonina, dopamina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA); neurotransmisores implicados en la regulación y funcionamiento de los circuitos cerebrales del miedo y control del estrés, especialmente al circuito emocional, el cual está compuesto por estructuras como la amígdala, hipocampo, septum y partes de la corteza cerebral, entre otras (Guillen-Burgos & Gutierrez-Ruiz, 2018). En este sentido, podemos decir que existe una base neurobiológica subyacente a la fisiopatología de los TRTFE.

Epigenética y factores exógenos

La epigenética estudia los mecanismos de regulación en la expresión de genes que no implica la modificación del material genético. En este sentido, se ha observado un incremento en este tipo de estudios epigenéticos, que describen y relacionan un gen (o un conjunto de ellos) en función de la interacción con el ambiente, con el fin de identificar fenotipos propios de una enfermedad o condición (Fingerman et al., 2013). De esta manera, en estudios experimentales se han identificado modificaciones epigenéticas como: a) metilación de ácido desoxirribonucleico (ADN); b) modificación post-traducciona de histonas; c) remodelación de cromatina; d) variantes en histonas; y e) ácido ribonucleico no codificante en neuronas serotoninérgicas y GABAérgicas (Dupont, Armant, & Brenner, 2009).

Existe evidencia de que la metilación del ADN está implicada en los estados de consolidación, reconsolidación y mantenimiento de la memoria, en estructuras como el hipocampo y la corteza cerebral; además, de que la acetilación de la histona H en el área CA1 del hipocampo impide el establecimiento de dichos estados de memoria (Levenson et al., 2004; Zovkic & Sweatt, 2013). De igual manera, los cambios en la metilación del ADN del gen que codifica al receptor de glucocorticoides en el hipocampo generan una desregulación del eje HHA. Cabe destacar que estas alteraciones en la memoria y alteraciones en el eje HHA se han detectado en personas que presentan trastornos relacionados con traumas.

Es importante mencionar que no solo existen factores endógenos que pueden predisponer a estos trastornos, los eventos estresantes de la vida (factores exógenos) pueden inducir o intensificar los recuerdos de eventos traumáticos exacerbando los síntomas asociados a la alteración. Por lo que, la experimentación de repetidos eventos estresantes en la vida podría generar un mantenimiento continuo de los síntomas asociados al trauma (Kemppainen, MacKain, Alexander, Reid, & Jackson, 2017).

Epidemiología

El TEPT es la afectación psicológica/fisiológica más estudiada, la APA reportó en 2014, que en Estados Unidos la prevalencia en adultos mayores era de 8.7%, mientras que estimaciones a la baja (0.5 -1.0%) se consideraron para Europa, Asia, África y América Latina. Además, Bangasser and Valentino (2014) reportaron una incidencia del TEPT en adultos del 9.7% en mujeres y de un 3.6% en hombres de Estados Unidos, lo que supone diferencias basadas en el género de los pacientes. En 2019, Yu y colaboradores, con el apoyo de meta-análisis aplicado a una muestra poblacional de 13402 niños chinos diagnosticados con TEPT, reportaron que la prevalencia de esta condición médica después de sufrir una lesión fue del 20.52%. Asimismo, la aparición de TEPT fue mayor en niñas que en niños (24.61% vs 19.36%), mientras que la tasa de TEPT fue del 51.82%, 37.12% y 14.02% en los estudiantes de secundaria, preparatoria y primaria, respectivamente; destacando

además una prevalencia 58.93% en niños de sectores rurales y 57.36% en niños que habitan en entornos urbanos.

En el caso del trastorno de estrés agudo se introdujo en el DSM-IV para describir los síntomas tempranos (1 mes) del TEPT, por lo tanto, la incidencia, prevalencia y la tasa de presentación del trastorno comúnmente está vinculada con los datos generados para el TEPT; asimismo, los trastornos de adaptación son comunes y su prevalencia varía en términos de la etnicidad de los sujetos y de la prueba diagnóstica empleada (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

En 2014, la APA reportó que “el trastorno de estrés agudo tiende a identificarse en menos del 20 % de los casos después de sucesos traumáticos que no impliquen un asalto interpersonal, entre el 13% y el 21% de los accidentes de vehículos a motor, en el 14% de las lesiones cerebrales traumáticas leves, en el 19% de los casos de asalto, en el 10% de las quemaduras graves, y entre el 6% y el 12% de los accidentes industriales” (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). Los estudios longitudinales han demostrado que la mayoría de las personas que desarrollan TEPT no cumplen inicialmente con los criterios, lo que llevó a la decisión de limitar en el DSM-5 el diagnóstico de trastorno de estrés agudo para describir reacciones de estrés agudo sin ninguna función predictiva. Estudios longitudinales recientes han desafiado las conceptualizaciones previas del curso del estrés postraumático, y han destacado que las personas siguen diferentes trayectorias de adaptación que están influenciadas por los eventos que ocurren después del período postraumático agudo (Bryant, 2017).

Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico para los TRTFE es fundamental y eminentemente clínico. Las escalas y entrevistas estructuradas, con ayuda de los autoinformes (de acuerdo con los criterios diagnósticos incluidos en el DSM-5), constituyen instrumentos válidos en el diagnóstico de estas alteraciones psiquiátricas (Crespo & Gómez, 2012; Echeburúa et al., 2016).

Por ejemplo, TEPT el cual es uno de los más estudiados a nivel clínico dentro de la clasificación de TRTFE, para su diagnóstico es indispensable la experiencia previa de un evento traumático (causante del trastorno), y aunque se estudian las posibles causas por las que algunas personas sí desarrollan el trastorno y otras no, se ha propuesto que la inducción del trastorno puede depender de muchos factores como los ambientales, la edad, el sexo y la vulnerabilidad genética (Brewin, Andrews, & Valentine, 2000), lo que ha estimulado la investigación hacia la búsqueda de marcadores biológicos que permitan diagnosticar el TEPT dada su alta prevalencia en la población.

Biomarcadores potenciales

Se han realizado interesantes propuestas en la búsqueda de marcadores biológicos para acreditar la presencia de un TEPT, sin embargo, actualmente sigue el debate si debieran efectuarse en la práctica clínica (Kim, Amidfar, & Won, 2019). Los biomarcadores para el TEPT son un área de gran interés debido a que pueden proporcionar información relevante sobre un diagnóstico efectivo y los mecanismos implicados. Es posible que no se trate de un solo biomarcador, sino de una combinación de biomarcadores, la cual proporcionará un diagnóstico concluyente de TEPT. A continuación, se mencionan algunos posibles biomarcadores.

Neuropéptido Y (NPY): es un neurotransmisor relacionado con la regulación del sueño, el apetito y el estado de ánimo. Las acciones de NPY y sus múltiples receptores están ganando importancia en el campo de TEPT, puesto que ha demostrado participar en la regulación de algunos de los síntomas de pacientes diagnosticados con esta alteración psiquiátrica (Baker, Nievergelt, & O'Connor, 2012).

Proteína 8 Relacionada con Mieloides (MRP8, del inglés Myeloid-related protein-8, también conocida como S100A8): es una proteína asociada a la mielina que participa en la respuesta inmune mediante la activación del proceso neuroinflamatorio. En el cerebro la activación del sistema inmune se caracteriza por un componente molecular y celular: a) la presencia de niveles altos de citocinas pro-

inflamatorias como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleucina 1-beta (IL-1beta); y b) la proliferación de microglía, células NG2 y en menor proporción los astrocitos (Cibrian-Llenderal et al. 2018). En el TEPT se ha sugerido la participación del proceso neuroinflamatorio, toda vez que este proceso puede ser activado como causa o consecuencia de un proceso neurodegenerativo crónico (Hernandez-Baltazar et al., 2019), en este sentido, la proteína MRP8 podría utilizarse como un biomarcador en pacientes con TEPT debido a la naturaleza crónica de la enfermedad. Sin embargo, se deben realizar más estudios para establecer los vínculos entre aspectos neuroinflamatorios y el TEPT (Andrews & Neises, 2012).

Ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de p11 (homólogo de S100A10): se ha detectado que puede presentarse una modificación en la expresión de ARNm de *p11* en el cerebro de pacientes diagnosticados con TEPT. Además, se sugiere que la expresión del gen *p11* en células mononucleares de sangre periférica puede funcionar como un marcador específico para el TEPT (Su et al., 2009).

TNF-alfa: recientemente se ha asociado con varios trastornos psiquiátricos, como depresión, esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer, además la investigación ha sugerido que los marcadores proinflamatorios, especialmente el TNF-alfa está involucrado en el TEPT (Hussein, Dalton, Willmund, Ibrahim, & Himmerich, 2017).

IL-1beta: esta interleucina podría ser un vínculo importante para entender la fisiopatología del TEPT. En un estudio preclínico se observó un incremento de IL-1beta en suero de pacientes con TEPT en comparación con pacientes sanos, además de que una menor concentración en los niveles de IL-1beta se relacionó estrechamente con menores síntomas asociados al TEPT (Spivak et al., 1997; Tucker et al., 2004). Por lo tanto, la IL-1beta puede ser un marcador importante para el diagnóstico del TEPT, sin embargo, algunos estudios en humanos revelan resultados contradictorios (Waheed, Dalton, Wesemann, Ibrahim, & Himmerich, 2018), ante esto, a la fecha aún es prematuro considerar a la IL-1beta como un biomarcador potencial para la detección del TEPT, por lo cual son necesarios más estudios para comprobar esta hipótesis.

Glucocorticoides: existe evidencia que sugiere que un incremento en las concentraciones de glucocorticoides contribuye a la reducción del volumen del hipocampo (McEwen, 2001), cabe aclarar que el hipocampo es una estructura que juega un papel importante en el TEPT, así como en otros trastornos psiquiátricos. De acuerdo con Luo et al. (2012) el nivel de cortisol en cabello podría utilizarse para evaluar la actividad del eje HHA integrada durante un período de meses después de eventos traumáticos y usarse como un biomarcador en pacientes con TEPT.

Proteína C Reactiva (PCR): esta proteína es un marcador de inflamación periférica, estudios observacionales sustentan la asociación del TEPT con el incremento de la inflamación a nivel periférico. Son varios los estudios de cohorte con pacientes con TEPT en los que se ha observado un incremento en los niveles de PCR (Tucker, Jeon-Slaughter, Pfefferbaum, Khan, & Davis, 2010; Vidovic et al., 2011); por ende, se ha sugerido que la PCR plasmática puede asociarse prospectivamente con la aparición de síntomas del TEPT (Eraly et al., 2014).

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés brain-derived neurotrophic factor): es una proteína que participa en la regulación de la supervivencia y diferenciación neuronal, en procesos de plasticidad y en la formación de sinapsis. El BDNF se ha sugerido como un biomarcador potencial para el riesgo de TEPT, dado que se han detectado alteraciones en su expresión a nivel periférico y cerebral en pacientes con este trastorno psiquiátrico, debido a que es un predictor de la eficacia del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el TEPT (Berger et al., 2010).

GABA: se ha detectado la presencia de este neurotransmisor tanto en cerebro como en plasma (Brickley & Mody, 2012). Trousselard et al. (2016) en un estudio preliminar, evaluaron las concentraciones de GABA en plasma tanto en pacientes con TEPT como en el grupo control sano. En el estudio se identificaron menores concentraciones de GABA en sujetos con TEPT en comparación con los individuos sanos, por lo que actualmente se propone que las concentraciones del GABA en plasma pueden ser candidatas para el seguimiento de la gravedad del TEPT.

Marcadores genéticos potenciales

Independientemente de que los factores genéticos representan un riesgo para el posterior desarrollo del TEPT, actualmente sigue en debate cuáles son los genes implicados en el desarrollo de este trastorno (Rampp, Binder, & Provencal, 2014). En este sentido, en el TEPT los receptores a glucocorticoides cerebrales juegan un papel importante y se ha detectado que determinadas variantes alélicas están implicadas en el incremento de la sensibilidad de dichos receptores (Mottolese, Redoute, Costes, Le Bars, & Sirigu, 2014).

Además, en un estudio de Yehuda et al. (2009) en el cual participaron personas que desarrollaron TEPT después de los atentados terroristas del 11 de septiembre, se identificaron cambios en la expresión de ciertos genes relacionados con el eje HHA, la señalización de glucocorticoides y con la respuesta inmunológica, en comparación con personas que no desarrollaron el trastorno tras la exposición del mismo evento. De todos los genes analizados destacan, *FKBP5* el cual participa en la modulación de la sensibilidad de receptores a glucocorticoides y *STAT5B* un inhibidor directo tanto de receptores a glucocorticoides como del complejo mayor de histocompatibilidad clase II; donde ambos genes se vincularon con el funcionamiento del eje HHA, la regulación de cortisol y la interacción con receptores a glucocorticoides. Por lo cual, estos genes, sin descartar otros, podrían ser considerados unos de los candidatos potenciales para el diagnóstico del TEPT; pero cabe aclarar que aunado a esto se deben realizar otros marcadores biológicos, así como la aplicación de instrumentos y exámenes psicológicos que complementen o afirmen el diagnóstico por parte del especialista.

Técnicas de neuroimagen

Esta herramienta podría ser de ayuda en el diagnóstico del TEPT; en estudios de neuroimagen realizados en pacientes con esta alteración se ha detectado una disminución del volumen del hipocampo, así como cambios en la actividad neuronal de la corteza prefrontal, corteza ventro-medial, corteza insular y la corteza cingulada anterior dorsal (Almli et al., 2015; Yehuda & LeDoux, 2007). Sin embargo, aún se

desconoce si estas alteraciones se deben al trauma o simplemente representan un factor de riesgo para el desarrollo de la fisiopatología del trastorno (Brand, Engel, Canfield, & Yehuda, 2006), por lo tanto, esta herramienta podría ser de mucha utilidad en el diagnóstico, pero cabe aclarar que no sólo del TEPT, sino de todos los TRTFE.

Pruebas estandarizadas

El diagnóstico de los TRTFE requiere de una evaluación detallada, puesto que se debe hacer un análisis y seguimiento de los síntomas de manera rigurosa, pero este debe realizarlo un especialista de la salud mental como psicólogos, psiquiatras, investigadores clínicos y profesionales debidamente capacitados. Cabe aclarar, que existen indicadores estandarizados que permiten diagnosticar que tipo de trastorno psiquiátrico está presente, uno de estos es el DSM-5 el cual cuenta con criterios que de primera instancia pueden ayudar en el diagnóstico. Por otro lado, el especialista en salud puede apoyarse de otros instrumentos de evaluación para generar un enfoque complementario o una perspectiva integrativa, identificando la presencia o ausencia de síntomas y criterios que ayuden a dar un diagnóstico más preciso. Sin embargo, uno de los inconvenientes de este tipo de instrumentos es que sólo están validados para una población en particular.

Por ejemplo, en el TEPT algunos síntomas asociados al trauma pueden confundirse con síntomas de irritabilidad, ansiedad, depresión o síntomas asociados al consumo de sustancias, entre otros, lo cual puede generar un diagnóstico y tratamiento erróneo (Davidson, Malik, & Travers, 1997; Echeburúa et al., 2016). Es por ello, la importancia de aplicar instrumentos específicos que ayuden a mejorar el diagnóstico y evitar confusiones. En este sentido, se han descrito algunas escalas que pueden ayudar al diagnóstico en los TRTFE, donde actualmente existen una gran variedad de instrumentos para evaluar el TEPT (Tabla 2), mientras que para el trastorno de estrés agudo hasta la fecha se cuentan principalmente con tres instrumentos, el *Cuestionario de Reacción Aguda al Estrés de Stanford*, la *Entrevista Estructurada para Trastorno por Estrés Agudo* y la *Escala de Trastorno por Estrés Agudo* (Durón-Figueroa, Cárdenas-López & De La Rosa-Gómez, 2018).

En este sentido, el especialista con todas las herramientas necesarias tomará la decisión sobre el diagnóstico y el tipo de tratamiento que recibirá el paciente, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

Tabla 2. Ejemplos de instrumentos de evaluación para el diagnóstico de trastornos relacionados con traumas y factores de estrés.

Prueba	Descripción	Edad	Cita
Escala del Trastorno de Estrés Postraumático CAPS-5 (del inglés Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5)	Es utilizada en adultos y en ex-veteranos de guerra, se ajusta a los criterios diagnósticos del DSM-5, validada para población estadounidense. La escala se centra en el inicio y la duración de los síntomas, angustia subjetiva, funcionalidad social y ocupacional del afectado y síntomas disociativos. Cabe aclarar que aún no está validada en población hispanohablante.	Adultos	National Center for PTSD, 2013
Escala del Trastorno de Estrés Postraumático CAPS-CA-5 (del inglés Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 - Child/Adolescent Version)	Es una escala utilizada en niños y adolescentes, se ajusta a los criterios diagnósticos del DSM-5, validada para población estadounidense. Es una versión modificada de CAPS-5 con elementos acorde a la edad y opciones de respuesta asociados a imágenes, para ayudar a identificar un evento traumático. La escala se centra en el inicio y la duración de los síntomas, angustia subjetiva, funcionalidad social y ocupacional del afectado y síntomas disociativos. Cabe aclarar que aún no está validada en población hispanohablante.	Niños y adolescentes (7 años o más)	National Center for PTSD, 2015
Entrevista de Escala de Síntomas del Trastorno de Estrés Postraumático para DSM-5 (PSSI-5, del inglés PTSD Symptom Scale Interview for DSM-5)	Entrevista que evalúa los síntomas del TEPT estableciendo el diagnóstico de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-5, evaluando síntomas tanto en duración y gravedad, malestar general, interferencia con las actividades cotidianas. Además, debido a su uso generalizado, puede ser utilizada en población mexicana.	18-70 años	Foa et al., 2016
	Es una entrevista estructurada basada en los criterios diagnósticos del DSM-5, evalúa y cuantifica la gravedad de los síntomas según su frecuencia e intensidad y dispone de propiedades psicométricas adecuadas. Incluyendo	18-76 años	

Escala de Gravedad de Síntomas Revisada (EGS-R) del Trastorno de Estrés Postraumático según el DSM-5	información del tipo de suceso, el momento, frecuencia del suceso, síntomas disociativos y grado de disfuncionalidad en aspectos cotidianos por el evento traumático. Cabe aclarar que aún no está validada en población hispanohablante.	Echeburúa et al., 2016
--	---	------------------------

Escala de Trastorno por Estrés Agudo	Esta escala esta valida en población mexicana, que se caracteriza por identificar síntomas asociados durante las primeras cuatro semanas posteriores al trauma para identificar personas que se encuentran en riesgo de desarrollar TEPT. Evalúa síntomas como la reexperimentación y activación, síntomas disociativos y de evitación.	18-59 años Durón-Figueroa, Cárdenas-López & De La Rosa-Gómez, 2018
--------------------------------------	---	---

PTSD (del inglés, Posttraumatic stress disorder).

Perspectivas de atención

Terapias farmacológicas

El tratamiento para los TRTFE tiene como objetivo ayudar a recuperar las sensaciones de control en la vida diaria. En las situaciones donde existe respuesta al tratamiento se deberá mantener al menos 1 año la medicación, para posteriormente iniciar una retirada gradual, pero bajo indicaciones del especialista. El tratamiento farmacológico de primera línea para los TRTFE son los ISRS debido a su eficacia, tolerabilidad y seguridad; entre los más utilizados están la fluoxetina, sertralina y paroxetina (Crespo Generelo, Camarillo Gutiérrez, & de Diego Ruiz, 2019; Hoskins et al., 2015). Con el uso de los ISRS se ha observado una mejora del 30% en los síntomas relacionados al TEPT en comparación con pacientes tratados con placebo. Los ISRS son eficaces en la mejoría de los síntomas exclusivos del trastorno, por ejemplo, los pensamientos intrusivos, reexperimentación, la irritabilidad y la ira; así como de los problemas de concentración e hipervigilancia; además de la efectividad ya demostrada como tratamientos contra los síntomas de la depresión u otros trastornos de ansiedad (Hoskins et al., 2015).

Por otro lado, dentro de los tratamientos y dosis que se recomiendan para los TRTFE pueden encontrarse: 1) Fluoxetina: se inicia con 10 mg/día, con un aumento máximo de 80 mg por día. 2) Paroxetina: la dosis inicial recomendada es 12.5 mg

cada 24 horas, la cual podría aumentarse hasta 62.5 mg/24 horas. 3) Sertralina: el paciente puede iniciar con 20 mg/24 horas, contemplando un aumento máximo de 200 mg/24 horas. 4) Venlafaxina: este es un inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina, se recomienda comenzar con una dosis de 37.5 mg/24 horas y se podrá aumentar hasta 300 mg/24 horas. Es importante mencionar que el efecto terapéutico de estos fármacos tarda en reflejarse de seis a ocho semanas. Además, la suspensión repentina del tratamiento puede causar la aparición del síndrome de abstinencia, el cual incluye principalmente síntomas de ansiedad, insomnio, síntomas depresivos, irritabilidad, mareos y fatiga, entre otros; donde dichos efectos podrían confundirse con el empeoramiento de los síntomas del trastorno tratado, por lo cual, es importante que cuando la suspensión del tratamiento sea inminente, esta se realice de forma gradual. Cabe señalar, que en estos esquemas de tratamiento están contraindicados con la combinación de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (Crespo Generelo et al., 2019).

En segundo lugar, se pueden utilizar otros antidepresivos, por ejemplo, los tricíclicos como la imipramina y la amitriptilina (Kosten, Frank, Dan, McDougale, & Giller, 1991), así como el resto de ISRS y duloxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) (Walderhaug et al., 2010). Cabe aclarar, que de igual forma la terapia combinada con IMAO está contraindicada (Hageman, Andersen, & Jorgensen, 2001).

En tercer lugar, se han empezado a utilizar fármacos anticonvulsivantes, destacando la lamotrigina, la cual, en dosis de 100 a 600 mg/día, ha resultado superior al placebo, especialmente en síntomas de reexperimentación y evitación (Berger, Portella, Fontenelle, Kinrys, & Mendlowicz, 2007). Sin embargo, las guías más recientes no recomiendan el uso de este grupo de fármacos, clasificándolos con grado de recomendación insuficiente (Wang, Woo, & Bahk, 2014). También se ha propuesto el uso de antipsicóticos, como risperidona, aripiprazol y quetiapina. Sin embargo, a pesar de que se consideran efectivos y con efectos secundarios leves, se requieren estudios adicionales para la evaluación de su factibilidad en el TEPT (Liu, Xie, Wang, & Cui, 2014). Finalmente es importante mencionar que el

tratamiento con benzodiacepinas está contraindicado en los pacientes con TEPT (Sareen, 2014).

Terapias no farmacológicas

Estimulación Magnética Transcraneal. Algunos pacientes no responden adecuadamente a las terapias disponibles, por lo que la investigación para encontrar paradigmas de tratamiento más efectivos es altamente deseable. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), es un método de neuromodulación no invasiva, es una técnica potencialmente efectiva en el tratamiento del TEPT. La evidencia sugiere que la modulación de la corteza prefrontal puede aliviar los síntomas centrales del TEPT, y se propone que la EMTr de alta frecuencia en la porción dorsolateral derecha de la corteza prefrontal podría ser una estrategia de tratamiento óptima. No se ha demostrado la efectividad de la EMTr en otros TRTFE (Boggio et al., 2010).

Oxitocina Intranasal. La oxitocina es un neuropéptido altamente asociado con el comportamiento complejo de afiliación social, que incluye al apego, la regulación del estrés y la reactividad emocional. Es una hormona peptídica de nueve aminoácidos sintetizada en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo (Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch, & Heinrichs, 2011).

Existe evidencia de que la oxitocina intranasal puede ser usada en el TEPT, debido a que reduce la ansiedad en pacientes que presentan menos severidad de síntomas, este efecto puede ser explicado por la restauración de los niveles bajos de oxitocina endógena del cerebro (Donadon, Martin-Santos, & Osorio, 2018). A nivel de los circuitos reguladores del miedo, el aumento de la liberación de oxitocina endógena en el núcleo paraventricular puede activar una respuesta inhibitoria en zonas donde hay receptores de oxitocina, los cuales participan en la disminución de las respuestas condicionadas de miedo y en la ansiedad, al mismo tiempo, permiten la extinción de recuerdos de miedo, en una modulación dependiente del contexto social (Terburg et al., 2018). Por la potencialidad terapéutica, resulta necesaria la

investigación con el uso de farmacoterapias novedosas como la oxitocina intranasal en los demás TRTFE como son el trastorno de adaptación, trastorno de apego reactivo y trastorno de relación social desinhibida.

Programas de intervención

Existen diferentes abordajes terapéuticos que han mostrado efectividad en los TRTFE. Dado que la regulación emocional es importante en cualquier enfoque de tratamiento de los TRTFE. Los padres / maestros / cuidadores juegan un papel importante para garantizar un ambiente seguro y de apoyo para la enseñanza, el modelado y el fomento de la regulación emocional.

Terapia Cognitivo-Conductual. Se sugiere la terapia cognitivo-conductual (TCC) centrada en el trauma como tratamiento de primera línea de pacientes con TRTFE en lugar de otras psicoterapias o medicamentos. La TCC centrada en el trauma generalmente incluye educación del paciente, reestructuración cognitiva y exposición (Howlett & Stein, 2016).

La TCC para pacientes con TRTFE generalmente debe ser provista por un especialista en salud mental capacitado. De acuerdo con el tipo de trastorno, el tratamiento puede tener una duración variable, en el trastorno de estrés agudo, por ejemplo, se sugieren seis sesiones semanales de 60 a 90 minutos; mientras que en el TEPT se recomiendan doce semanas con sesiones semanales de 60 a 90 minutos (Bryant, 2018). Se pueden agregar sesiones adicionales si es necesario. Aunque no existe un tratamiento estándar para el trastorno de apego reactivo, el uso de la TCC centrada en el trauma ha demostrado ser exitosa, la terapia coadyuva en el tratamiento de los problemas de apego subyacentes y promueve la regulación de emociones (Theravive, 2020).

Terapia de juego. Se recomienda este tipo de terapia en los trastornos de apego reactivo y de relación social desinhibida. El objetivo en este tipo de abordaje terapéutico es ayudar a la familia en la comprensión del diagnóstico del niño, fortaleciendo el vínculo entre el infante y los cuidadores principales para avanzar en

el desarrollo socioemocional del sujeto (Carta, Balestrieri, Murru, & Hardoy, 2009; Theravive, 2020).

Terapia de desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares. La terapia es más conocida por sus siglas en inglés, EMDR “Eye Movement Desensitization and Reprocessing”. Es un tratamiento de psicoterapia que se diseñó originalmente para tratar la angustia asociada con los recuerdos traumáticos. El modelo postula que la terapia EMDR facilita el acceso y el procesamiento de recuerdos traumáticos y otras experiencias de vida adversas para llevarlos a una resolución adaptativa. El protocolo incluye la aplicación de la estimulación bilateral, en la mayoría de los casos mediante movimientos oculares sacádicos horizontales, para desensibilizar el malestar provocado por los recuerdos traumáticos y consecuentemente lograr reprocesamiento y la integración de estos dentro de las memorias biográficas normalizadas del paciente (Novo Navarro et al., 2018).

Enfoques Pedagógicos

Psicoeducación. La psicoeducación implica proporcionar al paciente y a la familia información básica sobre el trastorno, síntomas básicos y diferentes estrategias de afrontamiento. Incluye brindar información a través de material bibliográfico y didáctico de interés, que permita adquirir en ellos conocimientos esenciales de conceptos relacionados con los TRTFE como pueden ser nociones básicas de neurobiología, conceptos básicos de la respuesta al estrés, conocimientos jurídicos y educativos relacionados con el problema como por ejemplo casos de violación, robo, negligencia parental, abandono, delincuencia, entre otros (Cummings & Cummings, 2008).

En el plano familiar, se considera el aprendizaje de estrategias de afrontamiento, así como fomentar habilidades de solución de problemas para facilitar la relación con la persona afectada. Existe evidencia de que este tipo de enfoque reduce la sensación de estrés, confusión y ansiedad, los cuales pueden

desestabilizar la dinámica familiar, ayudando de manera considerable en la recuperación del paciente.

Educación positiva. Dentro de los enfoques psicológicos aplicados a la educación que pueden ser de utilidad en los TRTFE podemos encontrar a la psicología positiva. El trabajo colaborativo entre el centro educativo y las familias del alumnado es determinante. Es necesario informar a las familias y establecer criterios de cómo actuar para garantizar la adecuada coordinación entre lo que sucede en las aulas y en el hogar. Las acciones para promover la colaboración entre familias y centros educativos incluyen: escuela para madres y padres, reuniones colectivas con los familiares y reuniones individuales de tutoría (Demarzo, Campayo & Alarcón, 2017).

Conclusiones

La causa de los TRTFE es multifactorial debido a que depende tanto de aspectos genéticos, cambios neuroquímicos, factores ambientales, la experiencia individual y cambios en la actividad en estructuras cerebrales relacionadas con las emociones y la respuesta al estrés, lo cual en conjunto puede generar mayor vulnerabilidad en algunos sujetos. En este sentido, el diagnóstico es sumamente complejo, debido a todo lo que éste implica, principalmente por la individualidad del paciente como del trauma que desencadena un trastorno en particular. Cabe aclarar que para ello se cuenta con instrumentos que ayudan a dar un diagnóstico fiable, pero es importante destacar que actualmente se han empezado a identificar y a proponer posibles biomarcadores tanto de predisposición como de diagnóstico, los cuales podrían permitir a los especialistas de salud mental no sólo a brindar la atención adecuada sino aplicar mejoras en los tratamientos de estos trastornos, que incluyan tanto terapia farmacológica como programas de intervención psicológica y pedagógica con el objetivo de reducir los síntomas asociados a los trastornos. No obstante, es importante mencionar la necesidad de continuar con la realización de estudios controlados, para lograr establecer una base sólida en el conocimiento de estos trastornos psiquiátricos, para en un futuro dar esquemas de tratamiento más eficaces y con la menor cantidad de efectos adversos.

Referencias

- Acheson, D. T., Gresack, J. E., & Risbrough, V. B. (2012). Hippocampal dysfunction effects on context memory: possible etiology for posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology*, 62(2), 674-685. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.04.029
- Almli, L. M., Fani, N., Smith, A. K., & Ressler, K. J. (2014). Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17(2), 355-370. doi:10.1017/S1461145713001090
- Almli, L. M., Stevens, J. S., Smith, A. K., Kilaru, V., Meng, Q., Flory, J., . . . Ressler, K. J. (2015). A genome-wide identified risk variant for PTSD is a methylation quantitative trait locus and confers decreased cortical activation to fearful faces. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 168B(5), 327-336. doi:10.1002/ajmg.b.32315
- Andrews, J. A., & Neises, K. D. (2012). Cells, biomarkers, and post-traumatic stress disorder: evidence for peripheral involvement in a central disease. *J Neurochem*, 120(1), 26-36. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07545.x
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5)*. Arlington VA, Estados Unidos de América: American Psychiatric Publishing.
- Baker, D. G., Nievergelt, C. M., & O'Connor, D. T. (2012). Biomarkers of PTSD: neuropeptides and immune signaling. *Neuropharmacology*, 62(2), 663-673. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.02.027
- Bangasser, D. A., & Valentino, R. J. (2014). Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. *Front Neuroendocrinol*, 35(3), 303-319. doi:10.1016/j.yfrne.2014.03.008
- Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M., & Wiener, S. I. (2011). The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci*, 15(7), 310-318. doi:10.1016/j.tics.2011.05.008
- Ben-Zion, Z., Artzi, M., Niry, D., Keynan, N. J., Zeevi, Y., Admon, R., . . . Hendler, T. (2020). Neuroanatomical Risk Factors for Posttraumatic Stress Disorder in Recent Trauma Survivors. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5(3), 311-319. doi:10.1016/j.bpsc.2019.11.003
- Berger, W., Mehra, A., Lenoci, M., Metzler, T. J., Otte, C., Tarasovsky, G., . . . Neylan, T. C. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. *Prog*

Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 34(7), 1279-1284.
doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.008

Berger, W., Portella, C. M., Fontenelle, L. F., Kinrys, G., & Mendlowicz, M. V. (2007). [Antipsychotics, anticonvulsants, antiadrenergics and other drugs: what to do when posttraumatic stress disorder does not respond to selective serotonin reuptake inhibitors?]. *Braz J Psychiatry*, 29 Suppl 2, S61-65. doi:10.1590/s1516-44462007000600005

Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanha, C., . . . Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 71(8), 992-999. doi:10.4088/JCP.08m04638blu

Brand, S. R., Engel, S. M., Canfield, R. L., & Yehuda, R. (2006). The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Ann N Y Acad Sci*, 1071, 454-458. doi:10.1196/annals.1364.041

Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol*, 68(5), 748-766. doi:10.1037//0022-006x.68.5.748

Brewin, C. R., Gregory, J. D., Lipton, M., & Burgess, N. (2010). Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychol Rev*, 117(1), 210-232. doi:10.1037/a0018113

Brickley, S. G., & Mody, I. (2012). Extrasynaptic GABA(A) receptors: their function in the CNS and implications for disease. *Neuron*, 73(1), 23-34. doi:10.1016/j.neuron.2011.12.012

Bryant, R. A. (2017). Acute stress disorder. *Curr Opin Psychol*, 14, 127-131. doi:10.1016/j.copsyc.2017.01.005

Bryant, R. (2018, diciembre, 14). Treatment of acute stress disorder in adults. *UpToDate*. Recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-stress-disorder-in-adults>

Carta, M. G., Balestrieri, M., Murru, A., & Hardoy, M. C. (2009). Adjustment Disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 5, 15. doi:10.1186/1745-0179-5-15

- Cibrian-Llenderal, T., Melgarejo-Gutierrez, M., & Hernandez-Baltazar, D. (2018). Stress and Cognition: Physiological Basis and Support Resources. En B. Bernal-Morales (Ed.), *Health and Academic Achievement* (pp. 11-29). Rijeka, Croacia: IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.72566.
- Crespo Generelo, T., Camarillo Gutiérrez, L., & de Diego Ruiz, H. (2019). Trastorno por estrés agudo y postraumático. *Medicine*, 12(84), 4918-4928. doi:10.1016/j.med.2019.07.002
- Crespo, M., & Gómez, M. M. (2012). La Evaluación del Estrés Postraumático: Presentación de la Escala de Evaluación Global de Estrés Postraumático (EGEP). *Clínica y Salud*, 23, 25-41.
- Cummings, N. A., & Cummings, J. L. (2008). Psychoeducation in conjunction with psychotherapy practice. In *Evidence-based adjunctive treatments*. (pp. 41-59). San Diego, CA, US: Elsevier Academic Press.
- Daskalakis, N. P., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2013). Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 42(3), 503-513. doi:10.1016/j.ecl.2013.05.004
- Davidson, J. R., Malik, M. A., & Travers, J. (1997). Structured interview for PTSD (SIP): psychometric validation for DSM-IV criteria. *Depress Anxiety*, 5(3), 127-129. doi:10.1002/(sici)1520-6394(1997)5:3<127::aid-da3>3.0.co;2-b
- Demarzo, M., Campayo, J. G., & Alarcón, M. M. (2017). *Bienestar emocional y mindfulness en la educación*. Madrid, Spain: Alianza Editorial.
- Digangi, J., Guffanti, G., McLaughlin, K. A., & Koenen, K. C. (2013). Considering trauma exposure in the context of genetics studies of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Biol Mood Anxiety Disord*, 3(1), 2. doi:10.1186/2045-5380-3-2
- Donadon, M. F., Martin-Santos, R., & Osorio, F. L. (2018). The Associations Between Oxytocin and Trauma in Humans: A Systematic Review. *Front Pharmacol*, 9, 154. doi:10.3389/fphar.2018.00154
- Dupont, C., Armant, D. R., & Brenner, C. A. (2009). Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*, 27(5), 351-357. doi:10.1055/s-0029-1237423
- Durón-Figueroa, R., Cárdenas-López, G., & De la Rosa-Gómez, A. (2018). Estructura Factorial de la Escala de Trastorno por Estrés Agudo en población

- mexicana. *Journal of Behavior, Health & Social Issues*, 10(2), 29-38. doi:10.22201/fesi.20070780.2017.9.2.68381
- Duvarci, S., & Pare, D. (2014). Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, 82(5), 966-980. doi:10.1016/j.neuron.2014.04.042
- Echeburúa, E., Amor, P. J., Sarasua, B., Zubizarreta, I., Holgado-Tello, F. P., & Muñoz, J. M. (2016). Escala de Gravedad de Síntomas Revisada (EGS-R) del Trastorno de Estrés Postraumático según el DSM-5: propiedades psicométricas. *Terapia psicológica*, 34, 111-128.
- Eraly, S. A., Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., Barkauskas, D. A., Biswas, N., Agorastos, A., . . . Marine Resiliency Study, T. (2014). Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 423-431. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.4374
- Fingerman, I. M., Zhang, X., Ratzat, W., Husain, N., Cohen, R. F., & Schuler, G. D. (2013). NCBI Epigenomics: what's new for 2013. *Nucleic Acids Res*, 41(Database issue), D221-225. doi:10.1093/nar/gks1171
- Foa, E. B., McLean, C. P., Zang, Y., Zhong, J., Rauch, S., Porter, K., . . . Kauffman, B. Y. (2016). Psychometric properties of the Posttraumatic Stress Disorder Symptom Scale Interview for DSM-5 (PSSI-5). *Psychol Assess*, 28(10), 1159-1165. doi:10.1037/pas0000259
- Guillen-Burgos, H. F., & Gutierrez-Ruiz, K. (2018). Genetic Advances in Post-traumatic Stress Disorder. *Rev Colomb Psiquiatr*, 47(2), 108-118. doi:10.1016/j.rcp.2016.12.001
- Hageman, I., Andersen, H. S., & Jorgensen, M. B. (2001). Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand*, 104(6), 411-422. doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00237.x
- Hayes, J. P., Hayes, S. M., & Mikedis, A. M. (2012). Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biol Mood Anxiety Disord*, 2, 9. doi:10.1186/2045-5380-2-9
- Hernandez-Baltazar, D., Nadella, R., Mireya Zavala-Flores, L., Rosas-Jarquín, C. J., Roviroso-Hernandez, M. J., & Villanueva-Olivo, A. (2019). Four main therapeutic keys for Parkinson's disease: A mini review. *Iran J Basic Med Sci*, 22(7), 716-721. doi:10.22038/ijbms.2019.33659.8025
- Hoskins, M., Pearce, J., Bethell, A., Dankova, L., Barbui, C., Tol, W. A., . . . Bisson, J. I. (2015). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic

- review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 206(2), 93-100. doi:10.1192/bjp.bp.114.148551
- Howlett, J. R., & Stein, M. B. (2016). Prevention of Trauma and Stressor-Related Disorders: A Review. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 357-369. doi:10.1038/npp.2015.261
- Hussein, S., Dalton, B., Willmund, G. D., Ibrahim, M. A. A., & Himmerich, H. (2017). A Systematic Review of Tumor Necrosis Factor-alpha in Post-Traumatic Stress Disorder: Evidence from Human and Animal Studies. *Psychiatr Danub*, 29(4), 407-420. doi:10.24869/psyd.2017.407
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dorfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(7), 1004-1031. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.03.004
- Kemppainen, J. K., MacKain, S., Alexander, M., Reid, P., & Jackson, M. P. (2017). Posttraumatic Stress Disorder and Stressful Life Events Among Rural Women With HIV Disease. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 28(2), 216-225. doi:10.1016/j.jana.2016.06.001
- Kim, Y. K., Amidfar, M., & Won, E. (2019). A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 91, 103-112. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.06.008
- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*, 88(1), 79-86. doi:10.1016/j.jad.2005.05.014
- Koenen, K. C., Lyons, M. J., Goldberg, J., Simpson, J., Williams, W. M., Toomey, R., . . . Tsuang, M. T. (2003). Co-twin control study of relationships among combat exposure, combat-related PTSD, and other mental disorders. *J Trauma Stress*, 16(5), 433-438. doi:10.1023/A:1025786925483
- Koenen, K. C., Saxe, G., Purcell, S., Smoller, J. W., Bartholomew, D., Miller, A., . . . Baldwin, C. (2005). Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Mol Psychiatry*, 10(12), 1058-1059. doi:10.1038/sj.mp.4001727
- Kosten, T. R., Frank, J. B., Dan, E., McDougale, C. J., & Giller, E. L., Jr. (1991). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or

- imipramine. *J Nerv Ment Dis*, 179(6), 366-370. doi:10.1097/00005053-199106000-00011
- Levenson, J. M., O'Riordan, K. J., Brown, K. D., Trinh, M. A., Molfese, D. L., & Sweatt, J. D. (2004). Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *J Biol Chem*, 279(39), 40545-40559. doi:10.1074/jbc.M402229200
- Li, L., Wu, M., Liao, Y., Ouyang, L., Du, M., Lei, D., . . . Gong, Q. (2014). Grey matter reduction associated with posttraumatic stress disorder and traumatic stress. *Neurosci Biobehav Rev*, 43, 163-172. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.04.003
- Liu, X. H., Xie, X. H., Wang, K. Y., & Cui, H. (2014). Efficacy and acceptability of atypical antipsychotics for the treatment of post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Psychiatry Res*, 219(3), 543-549. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.027
- Luo, H., Hu, X., Liu, X., Ma, X., Guo, W., Qiu, C., . . . Li, T. (2012). Hair cortisol level as a biomarker for altered hypothalamic-pituitary-adrenal activity in female adolescents with posttraumatic stress disorder after the 2008 Wenchuan earthquake. *Biol Psychiatry*, 72(1), 65-69. doi:10.1016/j.biopsych.2011.12.020
- Marek, R., Strobel, C., Bredy, T. W., & Sah, P. (2013). The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol*, 591(10), 2381-2391. doi:10.1113/jphysiol.2012.248575
- McEwen, B. S. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 933, 265-277. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x
- Meng, Y., Qiu, C., Zhu, H., Lama, S., Lui, S., Gong, Q., & Zhang, W. (2014). Anatomical deficits in adult posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behav Brain Res*, 270, 307-315. doi:10.1016/j.bbr.2014.05.021
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*, 12(9), 524-538. doi:10.1038/nrn3044
- Mottolese, R., Redoute, J., Costes, N., Le Bars, D., & Sirigu, A. (2014). Switching brain serotonin with oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(23), 8637-8642. doi:10.1073/pnas.1319810111

- National Center for PTSD. (2013). *The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5)*. Recuperado de www.ptsd.va.gov
- National Center for PTSD. (2015). *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 - Child/Adolescent Version*. Recuperado de www.ptsd.va.gov
- Novo Navarro, P., Landin-Romero, R., Guardiola-Wanden-Berghe, R., Moreno-Alcazar, A., Valiente-Gomez, A., Lupo, W., . . . Amann, B. L. (2018). 25 years of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): The EMDR therapy protocol, hypotheses of its mechanism of action and a systematic review of its efficacy in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 11(2), 101-114. doi:10.1016/j.rpsm.2015.12.002
- O'Doherty, D. C., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*, 232(1), 1-33. doi:10.1016/j.psychres.2015.01.002
- Rampp, C., Binder, E. B., & Provencal, N. (2014). Epigenetics in posttraumatic stress disorder. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 128, 29-50. doi:10.1016/B978-0-12-800977-2.00002-4
- Rodríguez-Landa, J. F., Bernal-Morales, B., & Gutiérrez-García, A. G. (2015). Estrés, miedo, ansiedad y depresión. En G. A. Coria-Avila (Ed.), *Neurofisiología de la Conducta* (pp. 135-165). Xalapa, México: Universidad Veracruzana.
- Sareen, J. (2014). Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *Can J Psychiatry*, 59(9), 460-467. doi:10.1177/070674371405900902
- Sartory, G., Cwik, J., Knuppertz, H., Schurholt, B., Lebens, M., Seitz, R. J., & Schulze, R. (2013). In search of the trauma memory: a meta-analysis of functional neuroimaging studies of symptom provocation in posttraumatic stress disorder (PTSD). *PLoS One*, 8(3), e58150. doi:10.1371/journal.pone.0058150
- Spivak, B., Shohat, B., Mester, R., Avraham, S., Gil-Ad, I., Bleich, A., . . . Weizman, A. (1997). Elevated levels of serum interleukin-1 beta in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 42(5), 345-348. doi:10.1016/S0006-3223(96)00375-7
- Stark, E. A., Parsons, C. E., Van Hartevelt, T. J., Charquero-Ballester, M., McManners, H., Ehlers, A., . . . Kringelbach, M. L. (2015). Post-traumatic

- stress influences the brain even in the absence of symptoms: A systematic, quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 56, 207-221. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.07.007
- Su, T. P., Zhang, L., Chung, M. Y., Chen, Y. S., Bi, Y. M., Chou, Y. H., . . . Ursano, R. (2009). Levels of the potential biomarker p11 in peripheral blood cells distinguish patients with PTSD from those with other major psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 43(13), 1078-1085. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.03.010
- Terburg, D., Scheggia, D., Triana Del Rio, R., Klumpers, F., Ciobanu, A. C., Morgan, B., . . . van Honk, J. (2018). The Basolateral Amygdala Is Essential for Rapid Escape: A Human and Rodent Study. *Cell*, 175(3), 723-735 e716. doi:10.1016/j.cell.2018.09.028
- Theravive. (2020). Reactive Attachment Disorder DSM-5 313.89 (F94.1). *Therapedia an encyclopedia of mental health* [versión electrónica]. Lynden, Washington: Theravive, [https://www.theravive.com/therapedia/reactive-attachment-disorder-dsm--5-313.89-\(f94.1\)](https://www.theravive.com/therapedia/reactive-attachment-disorder-dsm--5-313.89-(f94.1))
- Trousselard, M., Lefebvre, B., Caillet, L., Andruetan, Y., de Montleau, F., Denis, J., & Canini, F. (2016). Is plasma GABA level a biomarker of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) severity? A preliminary study. *Psychiatry Res*, 241, 273-279. doi:10.1016/j.psychres.2016.05.013
- Tucker, P., Jeon-Slaughter, H., Pfefferbaum, B., Khan, Q., & Davis, N. J. (2010). Emotional and biological stress measures in Katrina survivors relocated to Oklahoma. *Am J Disaster Med*, 5(2), 113-125. doi:10.5055/ajdm.2010.0013
- Tucker, P., Ruwe, W. D., Masters, B., Parker, D. E., Hossain, A., Trautman, R. P., & Wyatt, D. B. (2004). Neuroimmune and cortisol changes in selective serotonin reuptake inhibitor and placebo treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 56(2), 121-128. doi:10.1016/j.biopsych.2004.03.009
- Turner, A. I., Smyth, N., Hall, S. J., Torres, S. J., Hussein, M., Jayasinghe, S. U., . . . Clow, A. J. (2020). Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology*, 114, 104599. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104599
- Vidovic, A., Gotovac, K., Vilibic, M., Sabioncello, A., Jovanovic, T., Rabatic, S., . . . Dekaris, D. (2011). Repeated assessments of endocrine- and immune-

- related changes in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*, 18(4), 199-211. doi:10.1159/000322869
- Waheed, A., Dalton, B., Wesemann, U., Ibrahim, M. A. A., & Himmerich, H. (2018). A Systematic Review of Interleukin-1beta in Post-Traumatic Stress Disorder: Evidence from Human and Animal Studies. *J Interferon Cytokine Res*, 38(1), 1-11. doi:10.1089/jir.2017.0088
- Walderhaug, E., Kasserman, S., Aikins, D., Vojvoda, D., Nishimura, C., & Neumeister, A. (2010). Effects of duloxetine in treatment-refractory men with posttraumatic stress disorder. *Pharmacopsychiatry*, 43(2), 45-49. doi:10.1055/s-0029-1237694
- Wang, H. R., Woo, Y. S., & Bahk, W. M. (2014). Anticonvulsants to treat post-traumatic stress disorder. *Hum Psychopharmacol*, 29(5), 427-433. doi:10.1002/hup.2425
- Wingenfeld, K., & Wolf, O. T. (2014). Stress, memory, and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci*, 34, 109-120. doi:10.1159/000356423
- Yehuda, R., Cai, G., Golier, J. A., Sarapas, C., Galea, S., Ising, M., . . . Buxbaum, J. D. (2009). Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biol Psychiatry*, 66(7), 708-711. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.034
- Yehuda, R., & LeDoux, J. (2007). Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 56(1), 19-32. doi:10.1016/j.neuron.2007.09.006
- Yu, H., Nie, C., Zhou, Y., Wang, X., Wang, H., & Shi, X. (2019). Epidemiological Characteristics and Risk Factors of Posttraumatic Stress Disorder in Chinese Children After Exposure to an Injury. *Disaster Med Public Health Prep*, 1-8. doi:10.1017/dmp.2019.93
- Zhang, K., Qu, S., Chang, S., Li, G., Cao, C., Fang, K., . . . Wang, J. (2017). An overview of posttraumatic stress disorder genetic studies by analyzing and integrating genetic data into genetic database PTSDgene. *Neurosci Biobehav Rev*, 83, 647-656. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.08.021
- Zoladz, P. R., & Diamond, D. M. (2013). Current status on behavioral and biological markers of PTSD: a search for clarity in a conflicting literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(5), 860-895. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.03.024

Zovkic, I. B., & Sweatt, J. D. (2013). Epigenetic mechanisms in learned fear: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 77-93. doi:10.1038/npp.2012.79