

Componentes cognitivos y biológicos que participan en el desarrollo del trastorno por estrés postraumático

Dra. Sarah L. Halligan y Dra. Rachel Yehuda

RESUMEN

En la última década, se han realizado avances significativos en la interpretación y el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT). Los estudios epidemiológicos han esclarecido el tipo de acontecimientos que podrían propiciar el desarrollo del TEPT y han mostrado que la prevalencia del TEPT en relación con la de exposición al trauma es relativamente baja. Es decir, la mayoría de las personas expuestas a situaciones traumáticas que amenazan su vida no desarrollan o mantienen TEPT. Como resultado, se ha hecho gran énfasis en el estudio y la interpretación de los factores biológicos y psicológicos que participan en el desarrollo del TEPT crónico. Esta revisión resume los resultados de estudios recientes sobre la fenomenología, la psicología y la neurobiología del TEPT, y analiza los factores de riesgo y sus contribuciones potenciales al desarrollo del TEPT.

RESUMO

Aspectos cognitivos e biológicos do desenvolvimento do trastorno de estresse pós-traumático

Nas últimas décadas, foram alcançados importantes avanços na compreensão e no tratamento do trastorno de estresse pós-traumático. Alguns estudos epidemiológicos analisam quais são os eventos que podem acontecer no desenvolvimento do TEPT; indicam também que a prevalência do TEPT em relação à exposição ao trauma é relativamente baixa. Isto quer dizer que a maioria de pessoas que sofreram algum evento traumático que poderia deixar seqüelas para toda a vida não desenvolve nem sofre o TEPT. Como consequência disso, dá-se mais importância à análise dos fatores psicológicos e biológicos envolvidos no processo de desenvolvimento do TEPT crônico. Este trabalho resume os resultados dos últimos estudos na fenomenologia, psicologia e neurobiologia do TEPT e considera as possíveis contribuições dos fatores de risco para o desenvolvimento do TEPT.

ABSTRACT

Cognitive and biologic components involved in the development of posttraumatic stress disorder

Significant progress has been made in the last decade in understanding and treating posttraumatic stress disorder (PTSD). Epidemiologic studies have clarified the type of events that are most likely to result in the development of PTSD, and they indicate that the prevalence of PTSD relative to that of trauma exposure is relatively low. That is, the majority of persons exposed to life-threatening traumatic events do not develop or sustain PTSD. As a result, there has been an increased emphasis on understanding the psychologic and biologic factors involved in the development of chronic PTSD. This review summarizes findings from recent studies of the phenomenology, psychology, and neurobiology of PTSD, and discusses potential contributions of risk factors to the development of PTSD.

Introducción

Las experiencias traumáticas, como, por ejemplo, las guerras, los desastres naturales y los ataques, no sólo repercuten físicamente, sino también tienen efectos psicológicos devastadores. A través de la historia, se han observado reacciones psicológicas adversas a la exposición del trauma. Las primeras descripciones solían relacionar la reacción observada con el tipo de evento que la desencadenaba, lo cual se aprecia en los términos adoptados, como “conmoción medular” (*railway spine*), “neurosis de guerra” (*shell shock*) y “fatiga de combate” (*combat fatigue*). A menudo, los síntomas observados después del episodio traumático se interpretaban más como respuestas a aspectos que amenazaban físicamente en vez de psicológicamente, lo cual llevó a poner más énfasis en las manifestaciones somáticas del trauma. Por

ejemplo, en 1915, al describir la neurosis de guerra, Myers recalcó “el impacto físico producido por la explosión de una granada de mano” como el agente etiológico y concluyó que la proximidad a una explosión podría causar “una conmoción molecular en el cerebro casi imperceptible” (citado en Holden¹). El resultado de este enfoque fue una aparente diversidad de condiciones relacionadas con el trauma.

En décadas recientes, se han establecido conjuntos de respuestas a diferentes tipos de estresantes traumáticos, y la patología que subyace ha sido definida como psicológica más que física. La American Psychiatric Association (APA) estableció el diagnóstico del trastorno por estrés postraumático (TEPT) en 1980,² y sentó las bases para una investigación sistemática sobre las reacciones psicológicas al trauma.

La Dra. Halligan es investigadora asociada y la Dra. Yehuda es profesora de psiquiatría con el Programa de Estudios de Estrés Traumático en la Escuela de Medicina del Mount Sinai en Nueva York, NY y el Bronx Veterans Affairs en el Bronx, NY.

Enfoque clínico

La década pasada vio avances significativos en la interpretación del TEPT. Con base en las primeras formulaciones, las manifestaciones psicológicas y físicas de las reacciones al trauma han recibido gran atención. Revisaremos los factores que participan en el desarrollo del TEPT y las formulaciones cognitivo-conductistas y biológicas sobre el trastorno. También discutiremos los enfoques de tratamiento relacionados.

Rasgos clínicos del trastorno por estrés postraumático

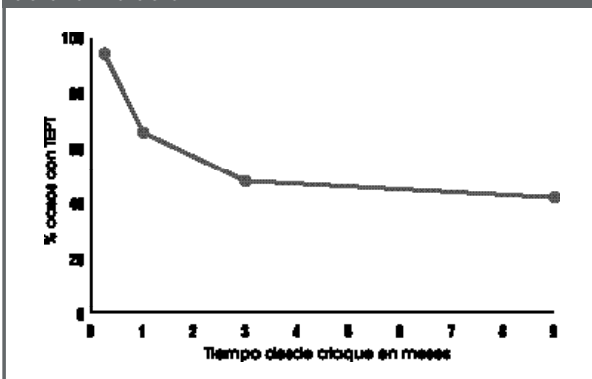
El TEPT describe un síndrome en el que un individuo ha experimentado un evento de gran magnitud y, posteriormente, descubre que ciertos aspectos de dicho evento son recurrentes como recuerdos o pesadillas que no pueden suprimirse. Algunos recuerdos están acompañados de una sensación subjetiva de volver a experimentar el trauma, un fenómeno que se explica bien mediante el término *flashbacks*. Las intrusiones son predominantemente visuales, pero pueden ocurrir en cualquier otra modalidad sensorial. Éstas evocan miedo y angustia intensos y, a menudo, están asociadas con síntomas físicos de ansiedad, como palpitaciones o insuficiencia respiratoria. Hace más de un siglo, Charcot describió recuerdos traumáticos como “parásitos de la mente” (citado en van der Kolk y McFarlane³), capturando su naturaleza incontrolable, no deseada e invasora, así como sus efectos penetrantes y dañinos. Los *síntomas de intrusión* son los primeros de tres conjuntos de síntomas que actualmente definen el TEPT.⁴

Con el fin de disminuir la exposición a las situaciones que recuerdan la experiencia traumática y la angustia que conlleva, los sobrevivientes de situaciones traumáticas desarrollan una serie de conductas de evasión, los *síntomas de evasión*. Los sobrevivientes del trauma pueden evitar veladamente pensamientos y sentimientos relacionados con el trauma y evitar físicamente recordatorios externos del evento. Con el tiempo, una gran variedad de estímulos pueden llegar a servir como “recordatorios” del episodio traumático,⁵ y evitarlos ocasiona una interferencia importante en la vida. Más polémico aún,⁶ los síntomas de evitación-evasión abarcan una serie de conductas menos específicas. El sobreviviente del episodio traumático puede llegar a aislarse o enajenarse, a estar pasmado o a ser incapaz de responder emocionalmente o incapaz de recordar aspectos significativos del trauma. Algunos sobrevivientes tienen una aguda sensación de un futuro desolador.

Finalmente, las personas con TEPT sufren síntomas de hipervigilancia crónica o alteraciones fisiológicas. Tienen alteraciones en el sueño y la concentración, muestran irritabilidad o enojo y están muy alertas ante posibles amenazas y muestran exageradas respuestas de sobresalto.

Estudios longitudinales de víctimas del trauma indican que los niveles de síntomas inmediatamente posteriores al trauma y el número de casos de TEPT son altos.⁷⁻⁹ Las primeras semanas o meses posteriores al episodio traumático muestran una gran disminución en los niveles

Figura 1
Estudio longitudinal de la incidencia de TEPT después de una violación



Adaptado de Rothbaum et al.⁷

Halligan SL, Yehuda R. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 2. Núm 3. 2002.

de estos síntomas y muchos casos de TEPT inicial se recuperan espontáneamente (Figura 1). El índice de recuperación disminuye a medida que el tiempo transcurre desde el trauma hasta que la curva alcanza su punto medio. Este punto medio, más allá del cual existe una pequeña y ligera recuperación espontánea, se alcanza entre uno y seis años después del evento.^{7,8} El 1996 Estudio Epidemiológico del trauma de Detroit descubrió que la forma de la curva de remisión para el TEPT dependía del tipo de trauma y que era mucho más baja (por ejemplo, recuperación más lenta) para traumas que se experimentaron directamente que para traumas indirectos, como saber de la muerte traumática de un ser querido.¹⁰ Cuando los síntomas del TEPT son crónicos, pueden persistir por décadas¹¹⁻¹³ y, con frecuencia, pueden desarrollarse problemas asociados. El TEPT muestra una alta comorbilidad con la depresión y el abuso de sustancias. Más aún, las personas que padecen TEPT crónico pueden experimentar una crisis en su funcionamiento social, familiar y ocupacional.¹⁴

¿Qué constituye un “trauma?”

El TEPT es único entre los trastornos de ansiedad en cuanto a que tiene un agente etiológico como criterio de diagnóstico. Como se definió en el *Manual de Diagnóstico y Estadística*, cuarta edición, (*Diagnostic and Statistical Manual*, 4th ed.) los eventos traumáticos incluyen ambos una amenaza física (por ejemplo; una percepción de amenaza de muerte, herida física o amenaza a la integridad física) y una respuesta subjetiva de temor extremo, desamparo y terror. Un daño real no es, necesariamente, un componente del trauma; más bien, la característica que define estas experiencias es la capacidad de provocar una respuesta psicológica: la percepción de peligro y emociones concurrentes. En contraste con experiencias que generalmente son estresantes o amenazadoras, los eventos traumáticos tienen la capacidad de provocar una respuesta que persiste por meses o años después que la amenaza real ha desaparecido.

La naturaleza del trauma experimentado constituye un factor importante en la etiología del TEPT. Los eventos que

incluyen violencia interpersonal, como una violación, un ataque físico o un combate, son agentes etiológicos más potentes que experiencias como, por ejemplo, un accidente automovilístico o desastres naturales. En algunos casos, se ha observado una relación dosis-respuesta entre el grado de exposición y la incidencia del TEPT.^{15,16} Sin embargo, sólo un subgrupo de individuos desarrollarán TEPT después de exponerse a algún tipo de trauma; por lo tanto, los factores individuales y de predisposición también son importantes. El concepto actual del TEPT supone que las características del trauma y los factores de riesgo de los individuos interactúan en un modelo diátesis-estrés. Debido a que la proporción de individuos que desarrollan TEPT aumenta con la dosis de trauma, los factores de riesgo individuales tienen que ser cada vez menos importantes con el aumento en la gravedad del trauma.

Factores de riesgo para el TEPT

Aunque la exposición al trauma es, sin lugar a dudas, el factor de riesgo más importante para el desarrollo del TEPT, no todos los sobrevivientes desarrollan este trastorno. Se han estudiado otros factores de riesgo en una variedad de dominios. Con base en la investigación sobre otros trastornos de ansiedad, los estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar TEPT que los hombres.¹⁰ Un bajo nivel educativo, un ingreso escaso, el estar divorciada o el ser viuda están asociados con una mayor incidencia de TEPT. Así, la investigación epidemiológica ha identificado poblaciones que están en mayor riesgo después de estar expuestas al trauma. Ya que el TEPT no se desarrolla de la nada, varios factores demográficos también afectan la exposición al trauma, incluyendo el género, la edad y el nivel socioeconómico.

Comprender el origen de las diferencias demográficas en riesgo para el desarrollo del TEPT puede proporcionar información importante sobre la etiología del TEPT. Por ejemplo, la alta incidencia de TEPT en mujeres parece reflejar una vulnerabilidad particular a la violencia que se ejerce en un ataque.¹⁷ Debido a que la mayoría de los perpetradores son hombres, las mujeres pueden sentirse más amenazadas y desamparadas ante un ataque violento por la diferencia en fuerza física.¹⁷ Otras diferencias demográficas pueden relacionarse con las diferencias en los niveles del estrés diario,¹⁸ el respaldo social,^{19,21} y los recursos para hacer frente a ello.²¹⁻²³

Ante una situación dada, una persona trae un caudal de experiencias previas que determinan la respuesta. La vulnerabilidad al TEPT también depende de la naturaleza de la historia personal. Los efectos de la exposición al trauma parecen ser acumulativos, de manera que una anterior exposición al trauma aumenta la vulnerabilidad a eventos subsecuentes, especialmente si esas exposiciones ocurrieron en la niñez.^{24,25} Las personas con una historia psiquiátrica previa son más propensas a desarrollar TEPT después de exponerse a una situación traumática.²⁶

Varios estudios han mostrado que el historial psiquiátrico familiar puede propiciar que un individuo tenga un mayor

riesgo de desarrollar TEPT.²⁷⁻³⁰ Además, las investigaciones sobre familias de sobrevivientes del Holocausto sugieren que el hecho de que los padres hayan sufrido TEPT puede ser un factor de riesgo para que los hijos desarrollen TEPT.^{31,32} La transmisión del riesgo en una familia podría ocurrir a través de aspectos del entorno familiar. En los hijos de sobrevivientes del Holocausto, las investigaciones sugieren que la vulnerabilidad puede ser una consecuencia de un alto grado de experiencias emocionales negativas en la niñez.³³ Los factores genéticos pueden contribuir también a asociaciones familiares. Un estudio de parejas de gemelos expuestos a la guerra analizó los índices de concordancia para el TEPT en gemelos monocigotos versus bicigotos y concluyó que alrededor del 30% de algunos de los síntomas de TEPT tienen bases genéticas.³⁴ Ya sean ambientales o genéticos, los factores familiares pueden manifestarse a través de alteraciones cognitivas, conductuales y biológicas similares.

Factores cognitivos-conductuales en la etiología del TEPT

El TEPT se caracteriza por un estado real y actual de miedo que está asociado con un evento pasado. Por lo tanto, los teóricos cognitivos han tratado de identificar factores que sirven para mantener esta sensación de amenaza real que persiste después de que algún peligro real ha desaparecido. Se han ofrecido explicaciones en tres áreas interrelacionadas: la naturaleza del recuerdo del trauma, apreciaciones negativas relacionadas con el trauma y el tipo de conductas para hacer frente a éste (para una revisión, ver Ehlers y Clark³⁵).

La función primaria de los recuerdos traumáticos es evidente en la presentación clínica del TEPT. Los sobrevivientes del episodio traumático son perseguidos por los recuerdos de dichos eventos. Los sobrevivientes pueden tener *flashbacks* tan intensos que sienten que experimentan el trauma en forma repetida, y el grado de miedo y angustia asociados con el recuerdo del trauma hace que los recuerdos sean una fuente de amenaza continua para ellos.

En términos generales, con el fin de entender el desarrollo de estos recuerdos, los teóricos cognitivos han formulado la hipótesis de que los eventos traumáticos pasan por escasos procesos de orden elevado o de elaboración.³⁵⁻³⁸ En consecuencia, los recuerdos traumáticos contienen un gran número de elementos perceptuales, pero relativamente pocos elementos contextuales y de significado. Tal codificación explicaría varias características de los recuerdos del trauma, por ejemplo, un número relativamente alto de elementos perceptuales explicaría la viveza de los recuerdos del trauma y la sensación de revivirlos que los acompaña podría deberse a la falta de una codificación contextual. Además, los recuerdos del trauma están poco integrados con otros recuerdos autobiográficos, lo que significa que son difíciles de desenterrar intencionalmente a pesar de ser vulnerables a un desencadenamiento involuntario mediante pistas relacionadas.³⁹ Esto explica los informes que afirman que los recuerdos del trauma están, de algún modo,

desorganizados y generalmente no están completos con individuos con TEPT.⁴⁰ También puede explicar la aparición de amnesia traumática.⁴¹

Se han propuesto teorías para explicar por qué algunas personas desarrollan recuerdos del trauma problemáticos y otros no. Por ejemplo, estudios prospectivos de sobrevivientes del trauma han mostrado una disociación peritraumática en el desarrollo del TEPT,⁴²⁻⁴⁴ y también se ha observado la disociación con amnesia traumática o desorganización de la memoria.⁴¹ La disociación puede incluir una reducción casi hipnótica de la atención a un objeto focal o una separación más difusa de la atención del medio ambiente interno o externo, o de ambos. Como tales, los individuos que se disocian durante el trauma pueden ser vulnerables al fracaso del procesamiento de la memoria, el cual parecer ser un componente importante en el desarrollo del TEPT.^{35,37,45}

Se pueden tener apreciaciones negativas después de la exposición al trauma en una variedad de dominios. Los estudios de los sobrevivientes del episodio traumático han encontrado que los individuos que tienen apreciaciones muy negativas con respecto a la seguridad o benevolencia del mundo (por ejemplo, “en ninguna parte se está a salvo”), o de sí mismos como vulnerables e incapaces de hacer frente a situaciones adversas, están en mayor riesgo de desarrollar TEPT.^{46,47} Tales apreciaciones pueden relacionarse con experiencias previas; para individuos que han experimentado situaciones adversas anteriores, conductas negativas de los padres o enfermedades psiquiátricas previas, la exposición al trauma puede ayudar a reforzar creencias negativas preexistentes sobre sí mismos o sobre el mundo.⁴⁸ Además, las interpretaciones negativas de los síntomas iniciales (e.g. como una señal de perder la cabeza o de estar permanentemente empeorando) también están asociadas con un resultado pobre después del trauma.^{44,47,49}

Conductas de confrontación mal adaptadas pueden ayudar a mantener los síntomas de TEPT iniciales. La evasión de estímulos y recuerdos relacionados con el trauma pueden impedir tanto la desconfirmación de creencias negativas (por ejemplo, si la víctima de violación evita en forma persistente la compañía de los hombres, es posible que siga creyendo que todos los hombres son peligrosos) como la habituación de la angustia relacionada con el recuerdo. Paradójicamente, si se intenta reprimir los recuerdos intrusivos del trauma, es posible que aumente su aparición.⁵⁰ Las conductas de evasión pueden ser producto de la angustia causada por los recuerdos o por las apreciaciones negativas sobre la importancia de los síntomas intrusivos. También se ha encontrado que los individuos que padecen TEPT presencian selectivamente estímulos amenazadores⁵¹ y esta percepción intensificada de amenaza puede reforzar su sensación de peligro inminente. El reflexionar sobre el trauma y el intentar “deshacer” mentalmente el evento están relacionados con altos niveles de sintomatología del TEPT.⁴⁴ Las razones para esto no son tan claras, pero la reflexión puede evitar que un individuo haga a un lado el trauma y siga adelante con su vida, puede reforzar apreciaciones negativas o puede obstaculizar un procesamiento emocional del trauma.

Correlación neural y hormonal del TEPT

Estudios sobre la base neural del TEPT han proporcionado evidencia preliminar para las correlaciones funcionales y neuroanatómicas. Los estudios funcionales mediante un ultrasonido neural han examinado las diferencias en la actividad cerebral regional en el TEPT midiendo, en primera instancia, la glucosa neuronal o la captación de oxígeno o el flujo sanguíneo cerebral.

La mayoría de los estudios se han centrado en la actividad cerebral regional en relación con los síntomas del TEPT. Los estudios de síntomas provocadores que examinan la actividad cerebral en relación con los estímulos traumáticos han descubierto mayor activación límbica y paralímbica en individuos con TEPT comparados con sujetos de control expuestos al trauma.^{52,53} En particular, los cuerpos amigdalinos y cíngulo anterior—estructuras cerebrales que participan en la generación de emociones negativas y en la formación de recuerdos emocionales—han sido implicados.^{54,55} Así, consistentes con la sintomatología reportada, los recordatorios traumáticos parecen causar una activación excesiva de las regiones cerebrales asociadas con la regulación emocional en individuos con TEPT. Además, hay evidencia preliminar de una mayor actividad en la corteza prefrontal media como respuesta a la provocación de síntomas.^{52,56} Esta región cerebral participa en el recuerdo de experiencias emocionales y el procesamiento de respuestas emocionales⁵⁷⁻⁵⁹ y está modulada por la norepinefrina, un neurotransmisor importante en la generación de una respuesta coordinada ante el estrés.

Estos estudios funcionales mediante ultrasonido neural han usado muestras relativamente pequeñas y poblaciones de trauma restringidas. En sí, aunque las observaciones hasta ahora están en línea con la sintomatología reportada y las hipótesis desarrolladas a partir de otras líneas de investigación, las conclusiones con respecto a la importancia de los estudios con ultrasonido neural deben aguardar una futura réplica.

Los individuos que padecen TEPT crónico muestran mayores signos neurológicos leves, que indican una sutil disfunción del sistema nervioso.⁶⁰ Además, reportan un gran número de problemas de desarrollo, lo cual sugiere que puede existir un mal funcionamiento *preexistente* en el neurodesarrollo que actúa como factor de riesgo para el desarrollo del TEPT.⁶⁰ Los estudios neuroanatómicos han utilizado la resonancia magnética nuclear para examinar los cambios cerebrales estructurales en individuos con TEPT. En un estudio de suma importancia, De Bellis y colegas⁶¹ examinaron los cambios neuroanatómicos en una muestra grande de niños maltratados con TEPT y participantes de comparación. Se encontró que los niños con TEPT tienen volúmenes intracraneales y cerebrales menores y áreas del cuerpo calloso más reducidas que los participantes del grupo de control. Más aún, hubo una correlación negativa entre los síntomas del TEPT y las áreas intracraneales y del cuerpo calloso. Estos resultados requieren réplica y se desconoce el grado al que se podrían

aplicar a los adultos sobrevivientes de episodios traumáticos. Ante la ausencia de un grupo de control del trauma, no se pueden dar conclusiones sobre los efectos específicos del TEPT versus la exposición al trauma; de hecho, una correlación negativa entre la duración del abuso y el volumen intracraneal y el área del cuerpo calloso indicó un efecto posible de la exposición.

Se han observado reducciones en el volumen del hipocampo en individuos con TEPT crónico.⁶²⁻⁶⁵ Ya que el hipocampo es un área importante en la formación de los recuerdos, estas observaciones tienen una resonancia inmediata con los estudios sobre la memoria y el aprendizaje que han encontrado disfunciones en la memoria explícita en individuos con TEPT.⁶⁶⁻⁶⁸ Sin embargo, a la vez que intriga, un supuesto daño en el hipocampo es, actualmente, tema de controversia.⁶⁹⁻⁷² Tanto el volumen del hipocampo como la disfunción en la memoria podrían ser un artefacto de abuso comórbido de alcohol u otra sustancia; una historia substancial del abuso está presente en la muestra reportada. Además, algunos estudios recientes no han logrado repetir los resultados originales,^{61,73} y no hay suficiente evidencia para establecer una relación entre los déficits de memoria observados y la reducción del volumen del hipocampo. Es necesaria una mayor investigación para dar respuesta a estos temas.

Los sistemas neurohormonales a los que se les han atribuido el desarrollo del TEPT son, principalmente, aquellos que intervienen en las respuestas normales al estrés. Las catecolaminas, la epinefrina y la norepinefrina son liberadas por el sistema nervioso simpático (SNS) como respuesta al estrés y preparan al organismo para "pelear o volar." Los individuos con TEPT muestran un ritmo cardíaco, una presión sanguínea y una potencia conductora de la piel altos como respuesta a señales relacionadas con el trauma, lo que indica una mayor actividad del SNS.⁷⁴⁻⁷⁷ De hecho, el sistema de las catecolaminas responde demasiado a las señales del trauma en individuos con TEPT.⁷⁸⁻⁸⁰ Por lo tanto, con base en la literatura sobre la actividad cerebral regional en respuesta a la provocación, se tiene evidencia de una mayor reacción fisiológica a las señales del trauma. Algunos estudios, aunque no todos, también han observado niveles elevados de catecolamina latentes en individuos con TEPT.⁸¹⁻⁸⁴

Los glucocorticoides son hormonas de estrés liberadas por el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal en una cascada neurohormonal. El estrés inicia la producción del factor liberador de la corticotrofina desde el hipotálamo, que estimula a la pituitaria para que libere la hormona adrenocorticotrófica. Ésta, a su vez, desencadena la liberación de cortisol de las glándulas suprarrenales. El cortisol tiene diversos efectos tanto periféricos como centrales. Significativamente, el cortisol mantiene la respuesta al estrés contenida, incluyendo la terminación de la respuesta de la catecolamina y la regulación del mismo eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal.⁸⁵ Mediante la relación con los receptores glucocorticoides en el hipotálamo y la pituitaria, el cortisol se retroalimenta negativamente a lo largo del eje hipotalámico-hipofisiario-

suprarrenal, reduciendo, así, la producción de glucocorticoides y, finalmente, regulando su propia liberación.

Para cece que el cortisol es crónicamente bajo en individuos con TEPT.^{15,86-88} En el principio, éste fue un descubrimiento un tanto paradójico porque el estrés normal está asociado con un incremento en el cortisol⁸⁹ y ha habido descubrimientos de una hipersecreción del factor liberador de la corticotrofina en TEPT crónico.⁹⁰ Actualmente, hay evidencia sustancial en cuanto a que estas observaciones se explican por una gran retroalimentación negativa del cortisol en el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal (para una revisión, ver Yehuda et al⁹¹) como resultado de elevaciones en el número y la sensibilidad de los receptores glucocorticoides.^{92,93} Una mayor sensibilidad en el receptor implica que las menores concentraciones de cortisol pueden ejercer efectos más fuertes, los cuales resultan, potencialmente, en un sistema con mayor capacidad de respuesta.^{87,94} Una gran retroalimentación negativa del cortisol en el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal también podría ayudar a contener la liberación de cortisol, lo cual resulta en las concentraciones bajas observadas.

La evidencia preliminar sugiere que las alteraciones glucocorticoides pueden servir como factores de riesgo para el desarrollo de TEPT. Se han observado menores niveles de cortisol en los hijos de los sobrevivientes del Holocausto, un grupo que se sabe corre el riesgo de desarrollar TEPT.⁹⁵ Además, los estudios prospectivos que examinan el cortisol en las secuelas agudas del trauma han encontrado que un nivel de cortisol bajo, unas horas después del evento, predice el desarrollo posterior de TEPT.^{96,97} Resnick y colegas⁹⁸ estudiaron el cortisol en las secuelas inmediatas de una violación. Encontraron bajos niveles de cortisol en aquellas que habían experimentado un ataque sexual previo, y este grupo tuvo más probabilidades de desarrollar TEPT. Por lo tanto, especulando un poco, las alteraciones en el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal podrían representar una adaptación a un estrés anterior y un factor de riesgo para TEPT en una exposición subsecuente.

Las interacciones entre los glucocorticoides y las catecolaminas podrían explicar por qué un cortisol bajo podría ser un factor de riesgo para el TEPT.⁹⁹ Las catecolaminas son particularmente importantes para la formación de recuerdos emocionales y altos niveles de catecolaminas al momento de un evento emocional llevan, posteriormente, a un recuerdo más fuerte. Se ha propuesto que los recuerdos intrusivos del trauma son el resultado de una producción excesiva de catecolaminas, tanto en la respuesta al evento en sí como en una exposición posterior a los recordatorios de la experiencia.¹⁰⁰ Entonces, una producción excesiva de catecolamina lleva a la formación de un rastro de recuerdos excepcionalmente fuerte y emocionalmente abrumador, que se ve reforzado aún más cada vez que se recuerda el trauma. Debido a que la producción de cortisol es necesaria para contener la respuesta de la catecolamina al estrés, una respuesta del

cortisol menor a la normal podría explicar un gran aumento en la liberación de catecolamina.⁹⁹

Ciertamente, como se describió anteriormente, los estudios han mostrado una mayor respuesta catecolamina a las señales del trauma en personas con TEPT. Además, se ha encontrado que un ritmo cardíaco acelerado en las secuelas del trauma predice el posterior desarrollo de TEPT.^{101,102} Falta aún evidencia directa que apoye la supuesta relación entre la producción de catecolamina y el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal o las características de los recuerdos del trauma. No obstante, un estudio oportuno de sobrevivientes del trauma con choque séptico encontró que aquellos que recibieron hidrocortisona (una versión sintética del cortisol) como parte de su tratamiento tuvieron después una menor incidencia de TEPT que aquellos que no recibieron hidrocortisona.¹⁰³

Tratamiento para el TEPT

Las intervenciones psicológicas efectivas para el TEPT generalmente recalcan la importancia de reprocesar los recuerdos y se centran en un desahogo imaginario del trauma, es decir, imaginar repetidamente y vívidamente el evento y describirlo en el momento real. El objetivo de desahogar así el trauma es facilitar la habituación de la angustia relacionada con el recuerdo y el desarrollo de una memoria narrativa que sea coherente y que esté integrada a otros recuerdos.^{5,104,105} Los sobrevivientes del trauma también confrontan gradualmente estímulos y situaciones evitadas, lo que ayuda a la habituación de un miedo relacionado con el trauma y permite que las personas vuelvan a tener el control de sus vidas. Con niveles diferentes de énfasis, las intervenciones psicológicas también identifican y cuestionan las apreciaciones negativas relacionadas con la importancia del trauma y la respuesta del individuo a éste.¹⁰⁶

Un equilibrio apropiado entre el desahogo y la reestructuración cognitiva puede depender del individuo. Por ejemplo, una reestructuración cognitiva puede ser más apropiada para un individuo que tiene apreciaciones muy negativas sobre la forma como él o ella respondió durante el trauma, ya que desahogar simplemente la experiencia puede ayudar a reforzar tales apreciaciones negativas.¹⁰⁷ Además, la reestructuración cognitiva o un entrenamiento para relajarse puede ser útil para los pacientes que tienen dificultad para llevar a cabo la técnica de desahogo.

Varios estudios han mostrado la eficacia de las intervenciones cognitivo-conductuales para el TEPT,¹⁰⁸ y pueden estar asociadas con menores índices de recaída que los tratamientos farmacológicos.¹⁰⁹ Sin embargo, las intervenciones cognitivo-conductuales requieren una participación activa y una voluntad para confrontar recuerdos muy amenazadores y situaciones relacionadas con el trauma, retos que no todos los sobrevivientes del trauma están dispuestos a enfrentar.

Más recientemente, un tratamiento de exposición alternativo, la desensibilización y reprocesamiento mediante movimientos oculares (DRMO), ha sido considerado como un

tratamiento efectivo para el TEPT.¹¹⁰ Durante la DRMO, el paciente identifica y visualiza el episodio traumático a la vez que, simultáneamente, realiza movimientos oculares intermitentes y rápidos. La eficacia de la DRMO todavía necesita comprobarse más y todavía no hay certidumbre sobre qué aspectos de esta terapia son efectivos para reducir los síntomas del TEPT. Sin embargo, ya que la intensidad del desahogo puede ser moderado por la necesidad de acompañar los movimientos oculares, la DRMO puede representar una buena alternativa para los individuos que tienen dificultad para someterse a la exposición sin distracción.

Las intervenciones farmacológicas también pueden ser útiles en el tratamiento del TEPT. Recientemente, se ha puesto mayor énfasis en estudiar la eficacia de los antidepresivos, particularmente los inhibidores de la recaptura de la serotonina. Estos medicamentos han mostrado ser efectivos en el tratamiento del TEPT y han sido recomendados como agentes de primera línea en los lineamientos del tratamiento recientes.¹¹¹⁻¹¹⁴ Más significativo aún, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) aprobó la sertralina para el tratamiento del TEPT y es probable que otros medicamentos serotoninérgicos reciban la aprobación de la FDA cuando los resultados de continuos estudios multicéntricos estén disponibles.

Otros medicamentos utilizados para el TEPT incluyen los anticonvulsivos, los estabilizadores del estado de ánimo (litio), los ansiolíticos (benzodiacepinas, bloqueadores beta, agonistas α_2 -adrenérgicos) y otros antidepresivos (inhibidores de la monoamina oxidasa y antidepresivos tricíclicos). En la práctica clínica, existe una tendencia a usar la polifarmacia en el tratamiento del TEPT, y a usar también medicamentos junto con tratamientos psicológicos. No obstante, son necesarios más estudios que examinen la eficacia de estos enfoques combinados. Aún así, la idea que prevalece sobre el tratamiento del TEPT parece ser que existen numerosas técnicas y estrategias que tendrán buenos resultados terapéuticos. A medida que nuestro conocimiento sobre la efectividad de los tratamientos y la fenomenología y la neurobiología subyacentes aumenta, parece que habrá más oportunidades para ofrecer un cuidado clínico a los sobrevivientes del trauma.

Conclusiones

El TEPT es un trastorno complejo porque es probable que su desarrollo requiera la exposición a un episodio traumático y la presencia de otros factores de riesgo importantes. Las diferencias individuales en el procesamiento y la codificación de los recuerdos traumáticos parecen desempeñar una función primordial en la fisiopatología del TEPT. Además, también se han identificado alteraciones biológicas específicas. Hasta ahora, las alteraciones observadas en el TEPT parecen ser algo específicas para este trastorno a pesar de la coexistencia del TEPT con otras condiciones, particularmente los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. Los avances en el tratamiento se han concentrado, entonces, en tratar de atender las alteraciones cognitivas

en el TEPT. A medida que el conocimiento sobre la biología del TEPT aumenta, esto permitirá una mejor capacidad para combinar los enfoques psicoterapéuticos y la farmacoterapia. **PSI**

Referencias

- Holden W. *Shell Shock: The Psychological Impact of War*. London, UK: Macmillan Publishers Ltd, 1998.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
- van der Kolk BA, McFarlane AC. The black hole of trauma. In: van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L, eds. *Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society*. New York, NY: The Guilford Press, 1996: 3-23.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Foa EB, Steketee G, Rothbaum BO. Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behav Ther*. 1989;20:155-176.
- Davidson J, Foa EB, Blank AS, et al. Posttraumatic stress disorder. In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, eds. *DSM-IV Sourcebook*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1996:577-605.
- Rothbaum BO, Foa EB, Riggs DS, Murdock TB, Walsh W. A prospective examination of post-traumatic stress disorder in rape victims. *J Trauma Stress*. 1992;5(3):455-475.
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:1048-1060.
- Riggs DS, Rothbaum BO, Foa EB. A prospective examination of symptoms of posttraumatic stress disorder in victims of nonsexual assault. *J Interpersonal Violence*. 1995;10(2):201-214.
- Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Am J Psychiatry*. 1998;55(7):626-632.
- Ronis DL, Bates EW, Garfein AJ, Buit BK, Falcon SP, Liberzon I. Longitudinal patterns of care for patients with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 1996;9(4):763-781.
- Solomon Z, Prager E. Elderly Israeli Holocaust survivors during the Persian Gulf War: a study of psychological distress. *Am J Psychiatry*. 1992;149(12):1707-1710.
- Kuch K, Cox BJ. Symptoms of PTSD in 124 survivors of the Holocaust. *Am J Psychiatry*. 1992;149(3):337-340.
- Brunello N, Davidson JRT, Deahl M, et al. Posttraumatic stress disorder: diagnosis and epidemiology, comorbidity and social consequences, biology and treatment. *Neuropsychobiology*. 2001;43(3):150-162.
- Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, et al. Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(7):929-934.
- Breslau N, Davis GC. Posttraumatic stress disorder: the etiologic specificity of wartime stressors. *Am J Psychiatry*. 1987;144(5):578-583.
- Breslau N, Chilcoat HD, Kessler RC, Peterson EL, Lucia VC. Vulnerability to assaultive violence: further specification of the sex difference in post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 1999;29:813-82.
- Yehuda R, Kahana B, Schmeidler J, Southwick SM, Wilson S, Giller EL. Impact of cumulative lifetime trauma and recent stress on current posttraumatic stress disorder symptoms in Holocaust survivors. *Am J Psychiatry*. 1995;152(12):1815-1818.
- Dagleish T, Joseph S, Thrasher S, Tranah T, Yule W. Crisis support following the Herald of Free Enterprise disaster: a longitudinal perspective. *J Trauma Stress*. 1996;9(4):833-845.
- Dougall AL, Ursano RJ, Posluszny DM, Fullerton CS, Baum A. Predictors of posttraumatic stress among victims of motor vehicle accidents. *Psychosom Med*. 2001;63(3):402-411.
- Solomon Z, Mikulincer M, Avitzur E. Coping, locus of control, social support, and combat-related posttraumatic stress disorder: a prospective study. *J Pers Soc Psychol*. 1988;55(2):279-285.
- Bryant RA, Harvey AG. Avoidant coping style and post-traumatic stress following motor vehicle accidents. *Behav Res Ther*. 1995;33(6):631-635.
- Pennebaker JW, Harber KD. A social stage model of collective coping: the Loma Prieta earthquake and the Persian Gulf War. *J Soc Issues*. 1993;49:125-145.
- Bremner JD, Southwick SM, Johnson DR, Yehuda R, Charney DS. Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*. 1993;150(2):235-239.
- Nishith P, Mechanic MB, Resick PA. Prior interpersonal trauma: the contribution to current PTSD symptoms in female rape victims. *J Abnorm Psychol*. 2000;109(1):20-25.
- McFarlane AC. The aetiology of post-traumatic stress disorders following a natural disaster. *Br J Psychiatry*. 1988;152:116-121.
- Davidson J, Smith R, Kudler H. Familial psychiatric illness in chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry*. 1989;30(4):339-345.
- Davidson JRT, Tupler LA, Wilson WH, Connor KM. A family study of chronic post-traumatic stress disorder following rape trauma. *J Psychiatr Res*. 1998;32(5):301-309.
- Davidson J, Swartz M, Storck M, Krishnan RR, Hammett E. A diagnostic and family study of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1985;142:90-93.
- Solomon Z, Kotler M, Mikulincer M. Combat-related posttraumatic stress disorder among second-generation Holocaust survivors: preliminary findings. *Am J Psychiatry*. 1988;145(7):865-868.
- Yehuda R, Schmeidler J, Giller EL, Siever LJ, Binder-Brynes K. Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring [see comments]. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):841-843.
- Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *J Psychiatr Res*. 2001;35:261-270.
- Yehuda R, Halligan SL, Grossman R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD and cortisol excretion. *Devel Psychopathol*. 2001;13:733-753.
- True WR, Rise J, Eisen S, et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:257-264.
- Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther*. 2000;38:319-345.
- van der Kolk BA, Fislser R. Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: overview and exploratory study. *J Trauma Stress*. 1995;8(4):505-525.
- Siegel DJ. Memory, trauma and psychotherapy: a cognitive science view. *J Psychother Pract Res*. 1995;4(2):93-122.
- Brewin CR, Dagleish T, Joseph S. A dual representation theory of posttraumatic stress disorder. *Psychol Rev*. 1996;103(4):670-686.
- Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev*. 2000;107(2):261-288.
- Amir N, Stafford J, Freshman MS, Foa EB. Relationship between trauma narratives and trauma pathology. *J Trauma Stress*. 1998;11(2):385-392.
- Harvey AG, Bryant RA. A qualitative investigation of the organization of traumatic memories. *Br J Clin Psychol*. 1999;38(4):401-405.
- Koopman C, Classen C, Spiegel D. Predictors of posttraumatic stress symptoms among survivors of the Oakland/Berkeley, Calif., firestorm. *Am J Psychiatry*. 1994;151:888-894.
- Shalev AY, Peri T, Canetti L, Schreiber S. Predictors of PTSD in injured trauma survivors: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):219-225.
- Ehlers A, Mayou RA, Bryant B. Psychological predictors of chronic PTSD after motor vehicle accidents. *J Abnorm Psychol*. 1998;107(3):508-519.
- Foa EB, Hearst-Ikeda D. Emotional dissociation in response to trauma: an information processing approach. In: Michelson LK, Ray WJ, eds. *Handbook of Dissociation: Theoretical, Empirical, and Research Perspectives*. New York, NY: Plenum Press; 1996:207-222.
- Foa EB, Ehlers A, Clark DM, Tolin DF, Orsillo SM. The post-traumatic Cognitions Inventory (PTCI): development and validation. *Psychol Assess*. 1999;11(3):303-314.
- Dunmore E, Clark DM, Ehlers A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault. *Behav Res Ther*. 2001;39(9):1063-1084.
- Foa EB, Riggs DS. Post-traumatic stress disorder in rape victims. In: Oldham J, Riba MB, Tasman A, eds. *Review of Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993: 273-303.
- Ehlers A, Steil R. Maintenance of intrusive memories in posttraumatic stress disorder: a cognitive approach. *Behav Cognitive Psychother*. 1995;23:217-249.
- Wegner DM. *White Bears and Other Unwanted Thoughts: Suppression, Obsession and the Psychology of Mental Control*. New York, NY: Viking/Penguin, 1989.
- McNally RJ. Experimental approaches to cognitive abnormality in posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev*. 1998;18(8):971-982.
- Rauch SL, van der Kolk BA, Fislser R, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:380-387.
- Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, et al. Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:233-241.
- LeDoux JE. Emotion as memory: anatomical systems underlying indelible neural traces. In: Christianson S, ed. *The Handbook of Emotion and Memory: Research and Theory*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1992: 269-288.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995;118(Pt 1):279-306.
- Zubieta J-K, Chinitz JA, Lombardi U, Fig LM, Cameron OG, Liberzon I. Medial frontal involvement in PTSD symptoms: a SPECT study. *J Psychiatr Res*. 1999;33:259-264.
- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry*. 1997;154(7):926-933.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, et al. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry*. 1997;154(7):918-925.
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):341-351.
- Gurvits TG, Gilbertson MW, Lasko NB, et al. Neurologic soft signs in chronic

- posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(2):181-186.
61. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, et al. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: brain development [see comments]. *Biol Psychiatry*. 1999;45(10):1271-1284.
 62. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:973-981.
 63. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1997;41:23-32.
 64. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*. 1997;27:951-959.
 65. Gurvits TG, Shenton MR, Hokama H, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1996;40:1091-1099.
 66. Bremner JD, Scott TM, Delaney RC, et al. Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(7):1015-1019.
 67. Yehuda R, Keefe RSE, Harvey PD, et al. Learning and memory in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):137-139.
 68. Jenkins MA, Langlais PJ, Delis D, Cohen R. Learning and memory in rape victims with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):278-279.
 69. Pitman RK. Hippocampal diminution in PTSD: more (or less?) than meets the eye. *Hippocampus*. 2001;11(2):73-74.
 70. Bremner JD. Hypotheses and controversies related to effects of stress on the hippocampus: an argument for stress-induced damage to the hippocampus in patients with posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*. 2001;11(2):75-81.
 71. Yehuda R. Are glucocorticoids responsible for putative hippocampal damage in PTSD? How and when to decide. *Hippocampus*. 2001;11(2):85-89.
 72. Sapolsky RM. Atrophy of the hippocampus in posttraumatic stress disorder: how and when? *Hippocampus*. 2001;11(2):90-91.
 73. Bonne O, Brandes D, Gilboa A, et al. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1248-1251.
 74. Pitman RK, Orr SP, Foa DE, de Jong JB, Claiborn JM. Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(11):970-975.
 75. Shalev AY, Orr SP, Pitman RK. Psychophysiological response during script-driven imagery as an outcome measure in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(9):324-326.
 76. Orr SP, Pitman RK, Lasko NB, Herz LR. Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in World War II and Korean combat veterans. *J Abnorm Psychol*. 1993;102(1):152-159.
 77. Metzger LJ, Orr SP, Berry NJ, Ahern CE, Lasko NB, Pitman RK. Physiological reactivity to startling tones in women with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*. 1999;108(2):347-352.
 78. McFall ME, Murburg MM, Ko GN, Veith RC. Autonomic responses to stress in Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1990;27(10):1165-1175.
 79. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:266-274.
 80. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA III, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1192-1204.
 81. Kosten TR, Mason JW, Giller EL, Ostroff RB, Harkness L. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12(1):13-20.
 82. Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH, et al. Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44(1):56-63.
 83. McFall ME, Veith RC, Murburg MM. Basal sympathoadrenal function in posttraumatic distress disorder. *Biol Psychiatry*. 1992;31:1050-1056.
 84. Murburg MM, McFall ME, Lewis N, Veith RC. Plasma norepinephrine kinetics in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1996;38(12):819-825.
 85. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*. 1984;9:977-978.
 86. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Mason JW. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178(6):366-369.
 87. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry*. 1996;40(2):79-88.
 88. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol*. 1996;64(1):191-201.
 89. Mason JW. A review of psychoneuroendocrine research on the sympathetic-adrenal-medullary system. *Psychosom Med*. 1968;30:631-653.
 90. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(5):624-629.
 91. Yehuda R. Psychoneuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;21(2):359-379.
 92. Yehuda R, Boisoineau D, Mason JW, Giller EL. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders. *Biol Psychiatry*. 1993;34:18-25.
 93. Yehuda R, Lowy MT, Southwick SM, Shaffer D, Giller EL. Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1991;148(4):499-504.
 94. Yehuda R, Boisoineau D, Lowy MT, Giller EL. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:583-593.
 95. Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J, Aferiat DH, Breslau I, Dolan S. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am J Psychiatry*. 2000;157(8):1252-1259.
 96. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E. Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry*. 2000;48(9):940-947.
 97. McFarlane AC, Atchison M, Yehuda R. The acute stress response following motor vehicle accidents and its relation to PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;821:437-441.
 98. Resnick HS, Yehuda R, Pitman RK, Foy DW. Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1675-1677.
 99. Yehuda R, Harvey P. Relevance of neuroendocrine alterations in PTSD to memory-related impairments of trauma survivors. In: Read JD, Lindsay DS, eds. *Recollections of Trauma: Scientific Evidence*. New York, NY: Plenum Press, 1997: 221-251.
 100. Pitman RK. Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry*. 1989;26:221-223.
 101. Shalev AY, Sahar T, Freedman S, et al. A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(6):553-559.
 102. Bryant RA, Harvey AG, Guthrie RM, Moulds ML. A prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*. 2000;109(2):341-344.
 103. Schelling G, Stoll C, Kapfhammer HP, et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2678-2683.
 104. Marks I, Lovell K, Noshirvani H, Livanou M, Thrasher S. Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and/or cognitive restructuring: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(4):317-325.
 105. Foa EB, Dancu CV, Hembree EA, Jaycox LH, Meadows EA, Street GP. A comparison of exposure therapy, stress inoculation training, and their combination for reducing posttraumatic stress disorder in female assault victims. *J Consult Clin Psychol*. 1999;67(2):194-200.
 106. Clark DM. Anxiety disorders: why they persist and how to treat them. *Behav Res Ther*. 1999;37:S5-S27.
 107. Ehlers A, Clark DM, Dunmore E, Jaycox L, Meadows E, Foa EB. Predicting response to exposure treatment in PTSD: the role of mental defeat and alienation. *J Trauma Stress*. 1998;11(3):457-471.
 108. Tarrier N, Pilgrim H, Sommerfield C, et al. A randomized trial of cognitive therapy and imaginal exposure in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol*. 1999;67(1):13-18.
 109. Rothbaum BO, Foa EB. Exposure therapy for PTSD. *PTSD Res Q*. 1999;10:1-6.
 110. Shapiro F. Eye movement desensitization: a new treatment for post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1989;20(3):211-217.
 111. Davidson JRT, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):485-492.
 112. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(14):1837-1844.
 113. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ. *Effective Treatments for PTSD Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. New York, NY: Guilford Press, 2000.
 114. Foa EB, Davidson JRT, Frances AJ, eds. The expert consensus guideline series: treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 16):1-76.