

Trastornos por estrés y sus repercusiones neuropsicoendocrinológicas

Juan Francisco Gálvez¹

Resumen

Los trastornos relacionados con el estrés han acompañado al hombre desde los principios de su interacción con el ambiente, así como ante las propias respuestas fisiológicas de su cuerpo, manifestadas en muchas de las enfermedades crónicas de mayor interés en el área de la salud. La diversidad de alteraciones neurobiológicas, al igual que su correlato clínico, nos permiten acercarnos más al entendimiento de tan complejas patologías. La gran mayoría de estudios disponibles en la actualidad se ha enfocado en las poblaciones expuestas a estrés de combate y desastres naturales. No obstante, cabe resaltar que de forma muy rápida la investigación se inclina por ampliar el espectro de pacientes que son afectados por las alteraciones asociadas al estrés crónico. En el artículo se realiza una breve revisión de todas aquellas disfunciones biológicas asociadas con el estrés, como las alteraciones en ejes neuroendocrinos, sistema nervioso autónomo, cascadas de inflamación, neurotransmisores, imágenes diagnósticas y signos neurológicos blandos. También se revisarán las interacciones existentes en el funcionamiento de estructuras, como corteza prefrontal, amígdala e hipocampo y su asociación a ejes neuroendocrinos, tan afectados por las respuestas fisiológicas ante el estrés. Tener en consideración todos estos hallazgos en otras poblaciones expuestas nos permitiría realizar intervenciones más seguras y eficaces, así como brindar tratamientos complementarios que puedan mejorar la calidad de vida y enlentecer la progresión de algunas enfermedades. Esto podría ser beneficioso al disminuir los índices de psicopatología en individuos vulnerables, según los resultados de los diferentes estudios realizados hasta el momento, que a pesar de su bajo poder, nos sirven de guía para futuras investigaciones.

Palabras clave: estrés agudo, estrés postraumático, estrés crónico, eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, psicoimmunología, neuropsicoendocrinología, sistema nervioso autónomo, amígdala, hipocampo, neurobiología del miedo.

Title: Stress Disorders and their Neuropsychoneuroendocrinological Repercussions.

Abstract

Stress Disorders have been among us since the beginning of humanity. Now a Days, we find them in a wide spectrum of population affected by stress, such as the classic stress disorders due to severe and extreme stress reactions, as well as on those submitted to the suffering of a

.....
¹ Psiquiatra, fellow en Psiquiatría de Enlace, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

chronical medical illness. The Neurobiological and clinical correlates found until now, associated with stress and its manifestations, will help us understand the complexity behind the severe disruption in the psychological functioning of individuals affected chronically. The great majority of longitudinal studies and clinical trials have been conducted with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and a few with Acute Stress Disorder (ASD) patients in combat, natural disasters and criminal violence situations. Increased numbers of publications worldwide are focusing on other groups affected by stress, making more and more emphasis on the medically ill patient. The following article summarizes the results of most of the studies done so far on the subject, concerning primarily with the functioning of the neuroendocrine and sympathetic nervous systems, Inflammation cascades, implicated neurotransmitters, imaging studies and soft neurological signs findings. A follow up on the multiplicity of interactions between amygdala, hippocampus, neuroendocrine systems and the significant dysregulation associated with stress will be thoroughly revised as well. These findings should bring new sights on better and safer quality interventions, also making complementary treatment available in order to slow the progression of the disorder and improve the quality of life of a larger number of patients. This Knowledge will help us understand and control some of the psychiatric manifestations magnified by stress in vulnerable individuals. In spite of the limited evidence, hopefully in the future, this will be an area of clinical research for a larger spectrum of disorders.

Key words: acute stress disorder (ASD), post-traumatic stress disorder (PTSD), chronic stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA), psychoimmunology, neuropsychoneuroendocrinology, sympathetic nervous system (SNS), amygdala, hippocampus, neurobiology of fear.

Los trastornos por estrés han estado presentes a lo largo de la his-

toria y existencia del hombre en este planeta, generalmente mediados por los conflictos internos y externos que pueden surgir ante cualquier hecho traumático. Los relatos iniciales acerca de cómo el estrés afecta al ser humano se remontan a recuentos históricos de la literatura mundial más antigua y primitiva. En la actualidad, sabemos que no sólo produce trastornos mentales en la población afectada por conflictos armados y desastres naturales, sino también en aquellos que aquejan enfermedades médicas crónicas como cáncer, epilepsia, VIH-sida, enfermedad arterial coronaria, trauma craneoencefálico y eventos cerebrovasculares, por nombrar algunas de las más frecuentes.

Historia

Las primeras narraciones de patologías relacionadas con estrés las podemos encontrar en piezas clásicas como la Iliada, Las cartas de Cicerón a sus amigos, en la Épica de Gilgamesh y en múltiples obras shakesperianas, como Macbeth y el propio Hamlet, donde el trauma causado ante la muerte de un ser querido crea estados de estrés insostenibles para los protagonistas en mención (1). Más adelante en el tiempo aparece la narración fascinante en el Diario de Samuel Pepys acerca del terrible incendio de la ciudad de Londres en 1666 que dejó su «huella psicológica» en todos aquellos expuestos a la tragedia (1).

En cuanto a su aparición como entidad clínica ante los ojos del mundo, su primera descripción fue hecha durante la Guerra Civil estadounidense, cuando los soldados caídos en combate, así como allegados de la tropa que vivían estos momentos de angustia, desarrollaban un síndrome particular que consistía principalmente en la presencia de alteraciones del sistema cardiovascular, que recibió el nombre del corazón del soldado (1). Se creía que era principalmente de etiología cardioneurológica y presentaban síntomas como debilidad generalizada, palpitaciones, taquicardia, sudoración y fatiga física, patrones encontrados en lo que hoy en día llamamos trastornos por estrés, cada vez restringidos menos al área militar y de desastres, y que de manera peligrosa se correlacionan con el desarrollo y mantenimiento de patologías medicas crónicas y sus comorbilidades psiquiátricas respectivas. Más adelante, en 1871, Jacob da Costa describió en su artículo publicado «On Irritable Heart» el padecimiento fisiológico de predominio cardiovascular de los soldados que sufrían del síndrome de Da Costa (1). Al comenzar el siglo XX, las corrientes psicoanalíticas influyeron de una manera importante en la práctica psiquiátrica en Estados Unidos, por lo cual se le dio el nombre de neurosis traumática a la entidad que presentaban estos individuos (1). La teoría psicoanalítica sostiene que basados en experien-

cias traumáticas sexuales que fueron reprimidas en la infancia la persona desarrolla un funcionamiento neurótico que dificulta su desenvolvimiento en la vida cotidiana.

Con el venir de la Primera Guerra Mundial se le dio el nombre del shock de las bombas o más conocido como Shell shock. Se creía en este momento que el trastorno de estrés resultante se debía a lesiones cerebrales traumáticas causadas por la explosión de las bombas en cercanía de los individuos (1). Muchas personas involucradas en las batallas libradas durante este momento histórico del mundo desarrollaron este trastorno. Los veteranos de la Segunda Guerra Mundial, todos aquellos que fueron víctimas del holocausto nazi y los afectados directamente por las bombas de Hiroshima y Nagasaki desarrollaron síntomas similares, a los cuales se les dio el nombre neurosis de combate o síndrome de fatiga operacional (1).

Entre las dos guerras mundiales, el desarrollo de las vías férreas y los posteriores accidentes en sus inicios trajeron un nuevo grupo de pacientes víctima de los accidentes que presentaban dolor crónico, ansiedad generalizada e invalidez, como resultado del trauma. En ese momento, algunos expertos consideraron que esta sintomatología era atribuible a una lesión neurológica secundaria al trauma y se le dio el nombre de *railway spine*. Otras fuentes de

investigación sostenían que estos pacientes presentaban simplemente compensaciones neuróticas ante la gravedad del trauma, manifestadas de forma predominante a través de procesos de somatización (1).

Posterior al desenlace de la Segunda Guerra Mundial aparecen nuevas descripciones en diversos estudios médicos acerca de este síndrome, pero desde enfoques nosológicos distintos. Grinkle y Spiegel describieron el síndrome «como si a estos individuos que sufren esta entidad les hubieran inyectado adrenalina». No obstante, sus estudios no avanzaron más en el descubrimiento de la etiología del trastorno (1). Cabe agregar que en este punto en el tiempo ya se asomaba la afectación multifactorial y heterogénea que destaca a los trastornos relacionados con el estrés. En 1940, Kardner describe la clínica presentada por los pacientes como psiconeurosis, al demostrar un componente primariamente psicológico en estos pacientes, que desencadenaba cuadros de manifestación orgánica, basados en las interacciones de origen traumático con el ambiente por parte del individuo que lo padecía (1). Por obvios motivos, esta concepción teórica cayó en desuso y descrédito con el devenir de los años y los avances de las investigaciones biológicas actuales.

En 1941, aquellos supervivientes del incendio en el club Coconut

Grove, en la ciudad de Boston, experimentaron sintomatología dada por un incremento en su nerviosismo, palpitations, taquicardia, fatiga y pesadillas asociadas con el evento traumático, es decir, muchos de los síntomas encontrados en las descripciones actuales de los trastornos por estrés (1). El colapso de la represa de Buffalo Creek en los meses venideros también se relacionó con sintomatología similar en aquellos que lo vivieron en vivo, con pérdida de todas sus pertenencias y en muchos casos, de seres queridos muy cercanos (1).

En los años sesenta y setenta, los veteranos de la guerra de Vietnam desarrollaron trastornos relacionados con los traumas y pérdidas humanas en combate, con importantes limitaciones e incapacidades para su funcionamiento en la vida cotidiana (1). Presentaban reexperimentaciones del trauma vivido hacía más de una década y los describían como «si estuviera sucediendo en vivo y en directo». Su aparición era directamente proporcional con la gravedad del factor estresante, desde la muerte de la tropa hasta haber sido capturado y encarcelado como prisionero de guerra (2). Su calcula que más o menos 75% de los combatientes desarrollaron en mayor o menor grado un trastorno relacionado con el estrés del combate (3). La aparición de este trastorno en estos veteranos, las pérdidas de tiempo productivo y la incapacidad

global en el funcionamiento llevaron a desarrollar la nosología utilizada hoy en día de trastorno de estrés postraumático (TEPT), introducida por primera vez en 1980, con la aparición del DSM-III (4).

Pero la historia no para aquí. En la bibliografía médica actual existe la descripción del síndrome de la guerra del golfo Pérsico, que desarrollaron un porcentaje significativo de aquellos que acudieron a las filas en la Tormenta del Desierto (1). Aproximadamente unos 50.000 soldados presentaban problemas de salud física y mental a su retorno a casa. Las quejas más frecuentes fueron síndromes de fatiga crónica, olvidos frecuentes, incapacidad para concentrarse, insomnio, dolores osteoarticulares, dificultad respiratoria. Muchos de los afectados sostienen que la etiología de su constelación de síntomas se debía a la exposición a gases químicos y agentes biológicos, como los gases nerviosos y de mostaza (5). Se cree que pueden ser el resultado de la exposición a toxinas no identificadas, pero en la mayoría de los casos cabe resaltar que la sintomatología y su gravedad estaban estrechamente asociadas con encontrarse en un área de combate. Más de cuatro mil veteranos de esta guerra han solicitado subsidios de incapacitación al Departamento de Estado por este síndrome, pero desafortunadamente más del 95% han sido rechazadas (1).

Nosología

La nosología de estos trastornos se inicia con la aparición del DSM-I, en 1952, donde se le da el nombre de *gross stress reaction*. Se describía como una reacción ante el combate o catástrofes que podría progresar en un momento dado a una reacción neurótica franca si persistía el estímulo de una forma importante. Con la aparición del DSM-II, en 1968, aparece la expresión *transient situational disturbance*, que lo reducía únicamente a experiencias asociadas con trauma. Más adelante, con la llegada de los veteranos de la guerra de Vietnam, los clínicos notaron que la nosología diagnóstica era muy limitada para la gravedad de los síntomas presentados por estos pacientes (1).

Esto llevó a la inclusión de una variabilidad importante de sintomatología en el DSM-III de 1980, donde se le dio el nombre que lleva hoy en día trastorno de estrés postraumático. Se incluían las exposiciones a cualquier tipo trauma, no únicamente los relacionados con combate. En el DSM-III de 1987 se aclaró que debía ser un estresor grave que se saliera de las experiencias comunes a la especie humana con la aparición de los tres grupos sintomatológicos: síntomas intrusivos, de evitación y reactivación, que den pausas de tiempo a partir del primer mes posterior a la exposición del evento traumático.

En 1994, con la aparición del DSM-IV, se formuló la nosología diagnóstica contemporánea a la cual se ciñen la mayoría de centros especializados en el estudio de esta patología crónica e incapacitante, que afecta a un número importante de la población mundial. En el DSM-IV se incluyó una nueva categoría diagnóstica, el trastorno por estrés agudo, que ocurre entre las primeras 48 horas y cuatro semanas de exposición al trauma, con un significativo componente de sintomatología disociativa (4). Aquí también se hizo distinción de especificadores de curso y se distribuyeron en cuatro grupos

- I) Trastorno por estrés agudo.
- II) Trastorno por estrés postraumático agudo.
- III) Trastorno por estrés postraumático crónico.
- IV) Trastorno por estrés postraumático de inicio tardío.

La asociación entre estrés, disfunciones neuroinmunológicas y neuroendocrinas en ambas poblaciones, tanto en aquellos médicamente enfermos como los que han estado expuestos a estrés, haría pensar que las mismas intervenciones de tipo biológico que han demostrado alguna eficacia en los segundos podrían beneficiar a los primeros, en especial cuando existen antecedentes o manifestaciones psiquiátricas en el cuadro clínico del enfermo. Falta esperar más estudios

prospectivos longitudinales en la población médicamente enferma, así como más experimentos clínicos en los cuales se demuestre la eficacia y seguridad de los psicofármacos en esta población en particular (6).

Epidemiología

La epidemiología de los trastornos relacionados con el estrés es muy variable. La prevalencia a lo largo de la vida en las diferentes latitudes oscila entre 1%-12,3%. Los números pueden ser mayores, dependiendo de la gravedad, intensidad y duración del estresor, así como de los factores asociados al trauma, por ejemplo, la presencia de comorbilidades médicas asociadas (7).

Los estudios mundiales reflejan una posibilidad de estar expuesto al trauma en hombres de aproximadamente 61%, mientras en las mujeres es de 51%. Se cree que aquellos individuos en mayor riesgo pueden eventualmente desarrollar el trastorno en aproximadamente un 30%-40% (1),(8). Se sabe que existen importantes diferencias entre géneros. Las mujeres, a pesar de estar expuestas en menor porcentaje, tienen una vulnerabilidad mayor para desarrollar el trastorno relacionado con estrés. Además de esto, se sabe que los estresores en cada género son distintos. Por ejemplo, las mujeres que desarrollan estos trastornos generalmente son vícti-

mas de abuso físico y sexual, así como de asaltos criminales. Por otro lado, los hombres que han estado expuestos a combate y que han sido víctimas de atentados criminales contra su integridad física son más vulnerables que aquellos expuestos a otros estresores, al compararlos con la población general (1).

En víctimas de estresores mayores intensos, las tasas son incluso más elevadas (8). Se cree que las prevalencias de aquellos que en tiempo de guerra o conflicto son víctimas de torturas, secuestros o tomados como prisioneros de guerra pueden llegar a ser de más o menos del 90% (2),(3). En los estudios realizados por estadounidenses con veteranos de Vietnam se encontraron prevalencias en el rango de 30% (3). En los infantes, en los refugios en Camboya, éstas oscilaban entre un 38%-50%, a seis años (2). Parece ser que los menores y los ancianos ocupan un puesto especial dentro de la población afectada, a los cuales no se pueden generalizar los hallazgos experimentales y epidemiológicos (10). Los expertos sugieren estudiarlos por separado y con más detenimiento para evitar sesgos de selección y medición en los estudios realizados. Asimismo, el reconocimiento de patologías médicas incapacitantes y catastróficas como desencadenantes de cambios biológicos asociados con estrés en esta población tendrán que ser factores tenidos en cuenta en el futuro al

realizar cualquier tipo de intervención clínica.

A medida que disminuye la gravedad del trauma, las tasas de estrés tienden a bajar (8). El paso del tiempo parece ser un factor fundamental, pues muestra que las prevalencias pueden disminuir hasta un 10% en poblaciones afectadas (1),(11). Asimismo, existen otros traumas o estresores en los cuales las prevalencias no son tan altas, lo cual en ningún momento quiere decir que no sean significativas. Entre ellos podemos incluir accidentes automovilísticos; quemaduras de más del 30% de la superficie corporal o en regiones importantes para la autoestima, como cara, manos, zonas expuestas en la interacción social (12),(13); abuso y maltrato infantil, y estresores médicos que van desde los cuadros de dolor craneofacial hasta infartos agudos del miocardio (1).

Factores de riesgo

- Tipo y gravedad del estresor.
- Duración.
- Lo extremo de la experiencia.
- Estrés agudo.
- Gravedad de síntomas disociativos.
- Respuesta fisiológica inicial.
- Respuestas subjetivas de horror y miedo.
- Pobre red de apoyo posterior al trauma.
- Historia familiar de trastornos relacionados con el estrés.

- Historia personal previa de trauma.
- Comorbilidades psiquiátricas.
- Comorbilidades médicas.
- Pobre control.
- Poca capacidad de adaptación.
- Nivel educativo bajo.
- Coeficientes intelectuales bajos.
- No instaurar tratamiento precoz.
- Factores posteriores al trauma.

Todos estos factores de riesgo han sido reproducidos en estudios epidemiológicos llevados a cabo en diferentes poblaciones afectadas por trastornos asociados con estrés.

Curso

En el curso de esta entidad pueden encontrarse cuadros subclínicos en aproximadamente 25% de las personas afectadas que se manifiestan en clínica caracterizada por fatiga, debilidad, astenia y adinamia, sin el grupo sintomático característico (1),(14). Su curso es fluctuante, variado y prácticamente ninguno de los afectados vuelve a su nivel de funcionamiento previo. Queda una huella psicológica-orgánica que se evidencia en el amplio espectro de personas afectadas por las entidades clínicas asociadas con estrés. Las incapacidades van desde dificultades en el aprendizaje, problemas de memoria anterógrada, inadecuado manejo del estrés emocional, suspicacia, falta de confianza y hostilidad hasta cambios permanentes de la personalidad,

conductas antisociales y suicidas, que aumentan sustancialmente la comorbimortalidad de este trastorno, así como el de las patologías del Eje III asociadas (6),(15).

Genética

No existen suficientes estudios desde el punto de vista genético acerca de los trastornos relacionados con estrés (16). Es muy complicado establecer patrones de herencia familiar, por la dificultad de llevar a cabo estudios que dependen principalmente de un factor ambiental desencadenante; sin embargo, se encuentran datos muy interesantes en la bibliografía mundial. Parece que la heredabilidad para este trastorno es de aproximadamente 30% desde el punto de vista transgeneracional, para cada uno de los tres grupos sintomáticos principales (16). Esto se logró a través de los pocos estudios en gemelos que se han realizado con los veteranos de la guerra de Vietnam. Jonathan Davidson, en la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, ha llevado a cabo estudios familiares donde no ha podido mostrar una asociación causal entre los familiares de personas con TEPT y el desarrollo de la sintomatología en las generaciones subsecuentes (16).

Los investigadores han propuesto diversas teorías acerca de alteraciones en el neurodesarrollo como posible etiología para que se

presenten estos trastornos de estrés, una vez expuestos los individuos a los distintos tipos de estresores. Por ejemplo, se sostiene que el ir a combate viene genéticamente predispuesto. Se encontró heredabilidad del 36% para enrolarse en las tropas que viajaron a Vietnam y un 47% para exposición a combate. Es decir, no se exponen al combate y desarrollan TEPT los que quieren, sino los que pueden, según los resultados de estos estudios (1). Se han estudiado también los rasgos de personalidad de corte ansioso, heredables en un 30%-60% de los casos como factores predisponentes para desarrollar trastornos de estrés una vez expuestos al estresor (14), (17). Estos factores heredables son cinco: neurotismo, grado de introversión, amabilidad, apertura y conscientización de los individuos (16).

Desde el punto de vista genético-molecular, existen pocos estudios. Se ha evidenciado un polimorfismo del receptor Taq DRD2 relacionado con TEPT, el cual no ha podido ser reproducido en estudios posteriores (16). Existe mucho terreno por explorar en el ámbito genético, que podría resolver enigmas acerca de la aparición de trastornos de estrés en las poblaciones susceptibles.

Neurobiología

Desde hace mucho tiempo se conoce que las respuestas de horror

y miedo ante cualquier situación involucran múltiples sistemas que interactúan para buscar la adaptación más adecuada ante el estímulo (10),(18). Tales respuestas fueron primero descritas por Walter Cannon, en 1917, cuando propuso el esquema de *fight or flight* ante estímulos sensorceptivos para todas las especies reinantes en el planeta (10). Más adelante, aparece Iván Pavlov, con sus estudios de los estímulos condicionados, que han sido la base y columna vertebral de los estudios para la comprensión de las respuestas maladaptativas que presentan los pacientes con TPET y trastornos de pánico (10). Se cree que las respuestas de los humanos ante el estrés, representado por el horror y miedo ante determinadas situaciones, se asemeja a las de otras especies, ya que los neurocircuitos que las determinan en cada una son muy similares (10).

En estos trastornos por estrés se presenta una disregulación de todos los sistemas de neurotransmisión involucrados en las respuestas al miedo y horror ante eventos traumáticos (19),(20). A pesar que la respuesta neurobiológica al estresor es necesaria y funciona como línea de defensa protectora primaria, parece que las respuestas crónicas, prolongadas en el tiempo, llevan a la instauración de patrones maladaptativos persistentes, que repercuten en el estado general de salud y calidad de vida de estos individuos (7)(18).

Norepinefrina

El estrés maladaptativo crónico altera la norepinefrina (compuesto neurotransmisor) de forma significativa, así como sus interacciones con el sistema nervioso central autónomo (19). Perry ha demostrado una regulación a la baja de los receptores α -2-adrenérgicos en un 40%, principalmente en las plaquetas, así como la disminución de los receptores beta-adrenérgicos postsinápticos en aquellos afectados (1). Esto es un indicio de procesos de desensibilización en esta zona en pacientes con trastornos relacionados con estrés, inducidos por el aumento de disparos en el *locus coeruleus* (19), (21). El autor sostiene que esto ocurre en respuesta a la elevada tasa de catecolaminas circulantes, con la consecuente regulación hacia la baja de los receptores (7),(19). Esta alteración en la relación puede explicar las respuestas de reactivación evidenciadas en estos pacientes (15),(22).

Estudios realizados comparando aquellos expuestos al combate que desarrollaron TEPT con aquellos que no presentan el trastorno demuestran frecuencias cardíacas basales aumentadas con hiperactivación autonómica en reposo, que les impide reaccionar adecuadamente ante aquellas remembranzas asociadas al trauma (22). Sin embargo, estos resultados han sido inconsistentes en los diferentes estudios, ya que

otros han demostrado también aumento significativo de las variables de respuesta noradrenérgica al estrés cuando se exponen a estímulos que recuerdan el trauma (15),(22).

Existen más pruebas de la disregulación noradrenérgica. Kosten, en estudios enfocados a la función de los ejes tiroideos y adrenales, ha encontrado más metabolitos (MHPG) en la orina y en sangre de pacientes con TEPT que en controles con diagnósticos confirmados de depresión mayor y esquizofrenia, con las que ha llegado a obtener diferencias estadísticamente significativas (23). McFall, por su parte, demostró que el mantenimiento de concentraciones aumentadas de catecolaminas circulantes se relacionan directamente con la hiperactividad fisiológica presentada por estos pacientes (24). La mayoría de los estudios mencionados ha demostrado cambios periféricos. En la actualidad existen diversos estudios que dan importancia a la regulación noradrenérgica en la zona central como fundamental en la neurobiología de esta entidad (19). Dinan demostró respuestas disminuidas al test de estimulación de la hormona de crecimiento con desimipramina, que se normalizaba con la mejoría clínica de los pacientes (25). A partir de estos resultados, el autor sostiene que existe una actividad noradrenérgica central aumentada con una regulación hacia la baja de receptores noradrenérgicos en aquellos

pacientes con criterios clínicos para patologías asociadas a estrés (25).

A partir de los estudios realizados con yohimbina-lactato de Ringer en estos pacientes, se ha demostrado que hasta un 70% puede presentar ataques de pánico con estas pruebas farmacológicas, así como 40% de flash backs (15),(26). Esto da pie para pensar que la neurobiología de estos dos trastornos de ansiedad están íntimamente relacionadas en lo concerniente a la afectación del componente noradrenérgico asociado con ellas (10). Asimismo, sabemos que se producen cambios estructurales y funcionales en el hipocampo, acompañado de un importante aumento en las tasas de abuso de sustancias psicoactivas y alcohol en esta población (14).

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es un sistema que se retroalimenta constantemente, con el fin de no producir toxicidad a través de la acción de glucocorticoides en órganos blanco, por ejemplo, el sistema nervioso central (27). Al parecer, existe una grave disregulación en su funcionamiento en pacientes con trastornos asociados con estrés que lleva principalmente a producir efectos nocivos en el hipocampo, estructura fundamental en los procesos cognitivos de memoria y apren-

dizaje en todos los individuos (28). En diversos estudios en aquellos pacientes que desarrollan estrés posterior a escenas de combate se han encontrado déficits en memoria episódica (29). Parece ser que la intensidad y magnitud del estrés y haber sido expuesto a estrés intenso previamente determinan el potencial de disregulación en la neuromodulación sobre la cual convergen las acciones de las catecolaminas y los glucocorticoides a lo largo de todo el eje neuroendocrino (29),(30). Se han encontrado los siguientes hallazgos en las distintas pruebas neuropsicoendocrinológicas realizadas en esta zona:

- Disminución de la excreción de cortisol en 24 horas.
- Concentraciones basales de cortisol disminuidas.
- Aumento del número de receptores linfocitarios para glucocorticoides.
- Respuestas aumentadas a la prueba de supresión con dexametasona con disminución de prolactina secundaria.
- Prueba de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) embotada o disminuida.
- Hallazgos en TEPT diferenciados sustancialmente, generalmente contrarios de los encontrados en trastornos depresivos mayores, por lo cual se cree que sus implicaciones neurobiológicas son completamente diferentes, a pesar de su alta comorbilidad.

- CRF en LCR aumentada.
- Retroalimentación negativa del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), aumentada con repercusiones en el hipocampo, hipotálamo, amígdala y estria terminalis, zonas de actividad de CRF central.
- Pruebas con yohimbina y m-clorofenilpiperazina (m-cpp) muestran patrones distintos de presentación-respuesta, por lo cual se deduce que pueden haber dos subtipos de trastornos, uno primariamente de disregulación noradrenérgica y otro donde la disregulación serotoninérgica puede cumplir un papel importante.

Eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo

Las similitudes de la enfermedad de Graves con las manifestaciones fisiológicas y neurovegetativas de los trastornos asociados con estrés impulsó la investigación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. Con respecto a ensayos clínicos que correlacionaron este eje neuroendocrino, se encuentran los siguientes hallazgos: aumento de la T3 circulante y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) disminuida o embotada por medio del test de estimulación con terapia de reemplazo hormona (TRH) (31). Si bien es cierto que faltan estudios, existen algunos hallazgos que muestran una rela-

ción entre funcionamiento tiroideo y potenciación a largo plazo en estructuras hipocampales, lesionadas por estrés (32).

Opiáceos

Está demostrado que las concentraciones de opiáceos aumentan en respuesta a estrés agudo, lo cual causa potenciación analgésica en todas las especies (33). Existe una relación importante entre estrés, opiáceos y analgesia, demostrada a través del bloqueo de la analgesia inducida por estrés con la administración de antagonistas de los receptores opiáceos o tipo naloxona-naltrexona (8). No obstante, en condiciones de estrés crónico, su funcionamiento es menos comprendido (7). Se cree que por medio de sensibilización del sistema, los pacientes expuestos a estrés crónico desarrollan analgesia ante estímulos con menor producción de estrés, por medio de respuestas asociadas a condicionamiento clásico y operante (10).

Esta analgesia pareciera envolver todas las esferas del funcionamiento del individuo, al disminuir los umbrales de sensibilidad, capacidad de respuesta y expresión en las esferas cognoscitivas y afectivas de su vida (30). Por esto se ha postulado que la vía opiácea puede estar involucrada en la instauración de la sintomatología de evitación, en especial el embotamiento afectivo

(anhedonia-alexitimia), que invade a esta población de pacientes, tan difícil de tratar en la práctica (7). Su alteración se asocia de manera importante con el abuso de sustancias psicoactivas y el alcoholismo, como una forma de 'terapia automedicada', que potencia aún más la aparición de comorbilidades desde el punto de vista médico, relacionadas con estrés.

En otros estudios con resultados estadísticamente significativos se han encontrado concentraciones basales disminuidas de metaencefalinas y beta-endorfinas mediadas por la CRF (34). A partir de este hallazgo se argumenta una posible disregulación hacia el hiperfuncionamiento del sistema opiáceo, de la misma forma que ocurre con la del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que se expresa en una diversidad de signos y síntomas clínicos en las poblaciones afectadas, que complican así aún más su diagnóstico y manejo a largo plazo (15).

A pesar de los resultados expuestos, algunos de ellos estadísticamente significativos, éstos son contradictorios entre sí, lo cual da pie para continuar pensando que pueden existir dos subtipos de cuadros crónicos asociados con estrés. Ambos presentarían distintas alteraciones en la neurotransmisión, curso, respuesta a los tratamientos, así como pronóstico a largo plazo (26).

Serotonina

La serotonina ha sido estudiada por los diferentes efectos que ejerce su manipulación farmacológica en aquellos animales sometidos a estrés en diferentes estudios. En primer lugar, se sabe que ante el estrés agudo, se incrementa el recambio serotoninérgico, aumentando la liberación de serotonina en la zona prefrontal medial, núcleo accumbens, hipotálamo lateral y amígdala (35). No obstante, a medida que este estrés se vuelve crónico, se disminuye la cantidad de serotonina almacenada en la zona presináptica. Esto aumenta la expresión del autorreceptor 5HT1A, que continuara eliminando la serotonina restante, disminuyendo aún más la neurotransmisión serotoninérgica (39).

En estrés crónico, los glucocorticoides circulantes tienden a potenciar la transmisión serotoninérgica, que puede en un momento dado servir de efecto compensatorio no sostenido en el tiempo (27); sin embargo, más adelante, en el curso de la enfermedad, una vez se fatigan los sistemas neurohormonales compensatorios se producen cuadros de desesperanza aprendida, con disminución de la expresión de receptores 5HT1A hipocampales implicados en la ansiólisis inicial, así como el aumento de la expresión de los receptores 5HT2A en la zona postsináptica en corteza, relacionados con la producción de ansiogénesis (29).

Esto explicaría la asociación clínica y en estudios de los bloqueadores del receptor 5HT₂, tipo nefazodona y trazodona, con buenas respuestas clínicas y terapéuticas (8). Como se mencionó, parece existir un subtipo de estrés crónico relacionado con alteraciones predominantemente de esta vía de neurotransmisión, que responde de una manera diferente al tratamiento somático con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y moléculas en relación con el funcionamiento serotoninérgico central y periférico (26).

Dopamina

La información acerca de la interacción de las vías dopaminérgicas y el estrés es muy escasa (10). El estrés parece aumentar la sensibilidad de la neurotransmisión dopaminérgica en la zona mesolímbica-prefrontal (20). Se han encontrado concentraciones aumentadas de dopamina en plasma y orina en pacientes víctima de traumas graves en combate (36). También se han encontrado cambios en la concentración de dopamina beta-hidroxilasa en pacientes con síntomas psicóticos dentro de su cuadro de estrés postraumático, así como algunos polimorfismos en los receptores dopaminérgicos (26),(36). Faltan muchos más estudios con dopamina para saber a ciencia cierta su verdadero rol en la presentación de esta patología.

Glutamato

Los hallazgos científicos obtenidos hasta la fecha parecen indicar el rol importante que desempeñan las vías glutamérgicas en la toxicidad hipocampal mediada por glucocorticoides (35). Los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) se encuentran en concentraciones significativas en el hipocampo (37). Las áreas más afectadas parecen ser las zonas Ca1 y Ca4 (27). Sin embargo, este hallazgo no concuerda con las zonas demostradas en estar más afectadas en individuos con estrés son las zonas Ca2, Ca3, Ca3b (27). Por esto lo que se sostiene en la bibliografía actual es una acción tóxica primaria de los glucocorticoides potenciada por la acción glutamérgica, que afecta el hipocampo tanto en lo referente a estructura como a funciones de potenciación a largo plazo y neurogenia asociada (37). De aquí deriva la idea que los diferentes efectos ejercidos por estas sustancias en el hipocampo son responsables de los efectos neurocognoscitivos del estrés a largo plazo (30). Puede pensarse que aquellas drogas nuevas y en fase experimental que actúan modulando este efecto glutamérgico en el hipocampo tienen la posibilidad de mejorar la sintomatología de la depresión, de la enfermedad de Alzheimer, de la esquizofrenia, de la ECV y, por qué no, también influir en modular el curso del estrés crónico, impidiendo una insuficiencia en el hipocampo (26),(38).

Además de su íntima relación con alteraciones hipocampales, también se ha visto implicada, al igual que vía opiácea, con las alteraciones en los umbrales del dolor en estos pacientes (32). De hecho, durante experimentos clínicos se han encontrado respuestas favorables a la administración de antagonistas glutamérgicos, como la dizocilpina (mk-801), que reduce los efectos analgésicos inducidos por el trauma (39). Con respecto al glutamato, falta mucha investigación para verdaderamente dilucidar su rol en el estrés ambiental, así como el potencial terapéutico de las moléculas desarrolladas hasta el momento.

Colecistocinina

La colecistocinina actúa como neuromodulador hormonal en las patologías asociadas con estrés (40). Su acción es predominantemente ansiógena, con significativas repercusiones en el tubo digestivo, donde se secreta (aumento del tránsito intestinal, espasmos, cólicos y diarrea), pues acompaña la descarga adrenérgica presentada al ser sometidos a situaciones estresantes abruptas (40). En el sistema nervioso central existen receptores para su acción en la corteza, el hipocampo y la amígdala, donde predomina un efecto excitatorio en la neurotransmisión global, que altera e influye de manera importante en la modulación

alostérica de los ejes neurohormonales-inflamatorios implicados en estrés (32). Se conocen algunos hallazgos científicos en estudios experimentales en animales, donde la ansiedad producida por colecistocinina puede ser bloqueada por la administración de benzodiazepinas, betabloqueadores e imipramina, moléculas que han demostrado eficacia clínica y experimental en patologías asociadas con estrés desde hace más de dos décadas (41).

Psicoinmunología

Las modificaciones en la modulación de los sistemas inmunes, así como las anormalidades y cambios en las cascadas de inflamación documentados en las diferentes patologías médicas crónicas —como cáncer, VIH-sida, esclerosis múltiple, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, etc.— han llevado a los investigadores en estrés a pensar que la repercusión de las alteraciones en tales sistemas y su comprensión podrían dar pautas más sólidas y estables para entender la fisiopatología, curso y respuesta al tratamiento de pacientes sometidos a estrés (42).

Los cambios, así sean mínimos, son muy significativos en la presencia de estrés simple asociado con comorbilidades médicas y psiquiátricas de base, que combinadas

llevan a desencadenar cambios biológicos crónicos asociados con estrés, en la gran mayoría de casos irreversibles y poco recuperables, incluso utilizando las intervenciones con mejores pruebas en estudios de buena calidad (42). Los cambios en la expresión de citocinas se han asociado con modificaciones de los estados emocionales y psicológicos de los individuos con patologías crónicas. La gran mayoría de estudios viene de la población enferma con cáncer y VIH-sida, en los cuales se han documentado alteraciones en la expresión y porcentajes de interleucinas dos, cuatro, seis, diez, factor de necrosis tumoral, VSG, con cambios en la expresión de la inmunidad celular, cargas virales y conteo de CD4-CD8.

Todos estos resultados han llevado a proponer el estrés como factor determinante en la progresión de las enfermedades médicas crónicas citadas (30),(38). Muchos de estos cuadros crónicos cursan con el conocido *sickness syndrome*, propuesto por algunos investigadores como el equivalente en pacientes médicos del TEPT de la población sometida a trauma y desastres naturales (42). Asimismo, muchos de los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores, quimioterapéuticos y de radioterapia producen cuadros sindrómicos similares a los producidos por estrés. El ejemplo clásico se ha dado en aquellos pacientes que reciben interferón gama, que produce cuadros de efec-

tos secundarios compatibles con estrés crónico (42).

Neurobiología del miedo

Existen estímulos sensoriales que llegan al tálamo, que es la estación de relevo más importante en las vías que llevan la información a la corteza cerebral. La información es procesada por dos vías de relevo, una rápida (que pasa la información directamente hacia la corteza cerebral) y otra lenta (que lleva la información sensorial al núcleo basolateral de la amígdala, que recibe información sensorial de todas las regiones del cuerpo). La amígdala, localizada en la parte medial del lóbulo temporal, recibe toda esta información a través de vías subcorticales de integración (10).

La mayoría de estudios sostiene que la amígdala debe permanecer intacta para poder lograr un adecuado acondicionamiento al horror y al miedo ante cualquier circunstancia vital (43),(44). Su núcleo central es el encargado de enviar las eferencias (respuestas) a los distintos centros reguladores entre los cuales se encuentran las siguientes estructuras:

- Núcleo parabraquial: regula la frecuencia respiratoria.
- Hipotálamo lateral: activa la descarga simpática.
- Locus coeruleus: da respuesta adrenérgica de activación.

- Núcleo paraventricular: activa ejes neuroendocrinos.
- Sustancia gris periacueductal: activa el dolor y las conductas defensivas.

Davis ha demostrado que las respuestas al miedo dependen fundamentalmente de las funciones integradas de los núcleos basolaterales-centrales de la amígdala, en especial en el núcleo del tabique lateral (48). Ellos se encargan de determinar el tiempo de respuesta al miedo basándose en el estímulo presentado, asociando siempre la carga emocional relacionada con el evento ante el cual se reacciona.

Hipocampo

El hipocampo se encarga del procesamiento de la información acerca del ambiente/contexto en el que se da el estímulo y lo asocia con la huella némica que deja la experiencia (45). Al ser sometido a estrés prolongado, disminuye de manera significativa la plasticidad dinámica y de esta forma aumenta la vulnerabilidad psicobiológica, la cual se relaciona con alteraciones neuroendocrinas que tienen nexos con el cortisol, los estrógenos, los andrógenos, la función ovárica, etc. (27). Si bien las alteraciones funcionales pueden verse de manera precoz, los cambios estructurales del hipocampo son visibles cuando el estrés se prolonga por más de doce semanas.

En este caso se extrapolan los hallazgos observados en pacientes con síndrome de Cushing, al ser sometidos a terapia con esteroides exógenos de forma prolongada (37),(39).

Déficits en la función hipocampal generan una pobre discriminación ambiental de los estímulos, con la respuesta exagerada de miedo ante cualquier estímulo pasajero (35). Los investigadores en la materia proponen diversas teorías para explicar estos cambios, basadas en alteraciones de índole endocrina. Algunos argumentan que una endocrinopatía 'adrenal' en aquellos sometidos a estrés intenso lleva al desarrollo de una cascada de glucocorticoides endógenos que producen toxicidad hipocampal en su sitio de acople (32). Otros apoyan el concepto de modulación alostática y la influencia que tienen las lesiones hipocampales en ésta, en casos asociados a estrés crónico, que impiden a la gran mayoría de los individuos retornar a su funcionamiento previo. Ellos sostienen que las alteraciones en la neurogenia, longitud dendrítica, volumen neuronal y pérdida glial son los componentes esenciales implicados en la alteración de la modulación alostérica y alostasis, relacionados con las estructuras hipocampales (39).

Recientemente se habla de los fenómenos de potenciación a largo plazo, asociados de forma compleja con las diferentes vías de neurotransmisión alteradas en los trastornos relacionados con estrés, como

la norepinefrina, serotonina, acetilcolina, glutamato y eje tiroideo (29). Los cambios en esta estructura, tan importante en el aprendizaje, memoria y funciones vegetativas, se generan con estrés crónico multifactorial, según el material genético existente, así como con la interacción que estos genes tengan con el ambiente (39).

Amígdala

La amígdala es fundamental para la regulación emocional asociada con la experiencia estresante o traumática (45),(46). Se ha implicado su disfunción en la disregulación emocional observada en diferentes cuadros clínicos vinculados con un gran componente de ansiedad o lesión estructural en este sitio (33). Con respecto a lo anterior, en el síndrome de Kluber-Bucy, descrito en 1939, se observan importantes alteraciones, así como en el síndrome de Urbach-Wiethe, donde la esclerosis y calcificación de las estructuras amigdalinas cerebrales de forma bilateral impide a los individuos el reconocimiento de las caras de las personas a quienes conocen décadas atrás, generalmente asociados por un estrecho vínculo emocional (47).

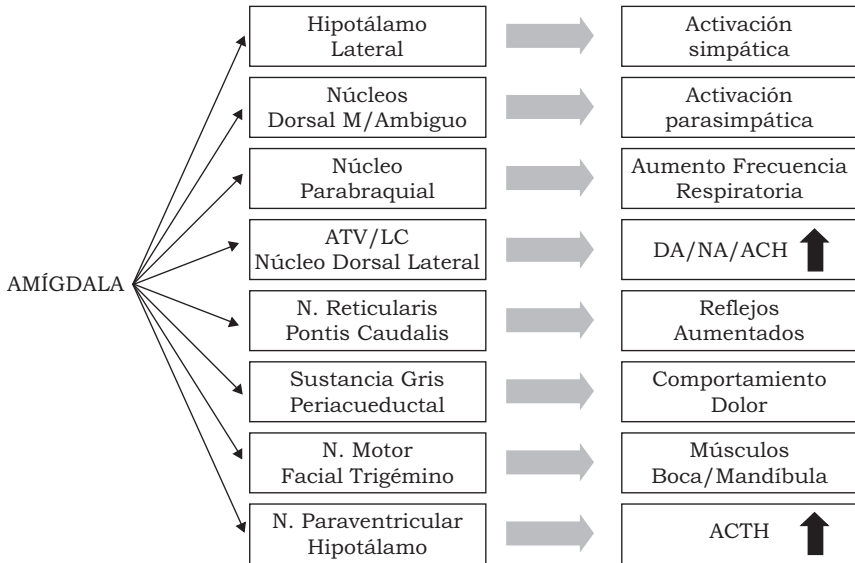
La función reguladora de la amígdala incluye la interacción de múltiples sistemas de neurotransmisión (43),(46). En ésta se han encontrado receptores opiodes, gabérgicos, para CRF y neuropéptido Y, que es-

tarían implicados en las respuestas a estrés cuando es excesivo o anormal (48). Su núcleo vasolateral parece ser el centro de relevo y regulador más importante en las patologías por estrés, a partir del cual se generan las múltiples señales en el sistema nervioso central necesarias para producir una respuesta adaptativa al estrés agudo, las mismas que se condicionan de manera desfavorable, cuando el estrés ha sido muy grave en magnitud o excesivamente prolongado en el tiempo (46),(48).

Corteza prefrontal medial

La corteza prefrontal medial parece mediar la respuesta entre las dos anteriores —el hipocampo y la amígdala— (10),(45), es decir, actúa como estructura cortical moduladora de la reacción ante el estímulo. Se cree que la función intacta de la corteza frontal es indispensable para este control y la extinción de respuestas condicionadas previamente por experiencias pasadas (30). Se ha visto en estudios funcionales que ambas estructuras, tanto la amígdala como la corteza prefrontal medial, se modulan una a otra de forma sinérgica ante los estímulos sensoriales. En pacientes con trastornos por estrés se pierde esta modulación y se produce un desequilibrio de funciones, que lleva a las respuestas exageradas de horror y miedo que observamos en diferentes cuadros clínicos (30),(45).

Esquema 1. Amígdala (46)



ATV: área tegmental ventral; LC: locus coeruleos; DA: dopamina; NA: noradrenalina; ACH: acetilcolina; ACTH: adrenocorticotropina.

Interacción amígdala-hipocampo-corteza prefrontal

Las memorias de aquellos acontecimientos que nos producen marcada ansiedad llevan un componente afectivo y cognitivo respectivamente (6). El primero, que al parecer está muy relacionado con la función de la amígdala, es capaz de retener en la memoria la cascada de eventos fisiológicos y comportamentales que se expresan ante un estímulo (30) (46). Por su lado, el hipocampo se encarga del componente cognitivo, que consiste en grabar en la memoria las características del ambiente en el cual

se desarrollan los hechos y la ubicación exacta del estímulo desencadenante de la respuesta. Así, en circunstancias normales, la integración de ambos componentes es viable y cumple una función adaptativa. Un aspecto de la experiencia lleva a recordar toda la experiencia en sí misma y ayuda a reconocer y evitar el peligro, así como reaccionar a éste como es debido (30),(45),(46). Cuando estos estímulos sobrepasan los umbrales o se asocia con ellos un componente afectivo de experiencia extrema, llevan a condicionamientos con características maladaptativas, como los evidenciados en los trastornos

crónicos por estrés (10). Por esto se sostiene que este trastorno de ansiedad puede ser considerado como uno más de los trastornos relacionados a la memoria (30),(49). Al parecer, durante la respuesta al estrés, existe una liberación sustancial de neuromoduladores que potencian la codificación, el almacenamiento y la capacidad de retención de la memoria traumática, como la epinefrina, norepinefrina y algunos péptidos opiáceos (38).

Generalmente, en la vida diaria del hombre, únicamente se conserva una mínima parte de la información necesaria, por lo cual se calcula que menos del 10%-15% de la información es guardada en la memoria (30),(45). Entonces surge la pregunta del por qué los individuos con experiencias traumáticas recuerdan el evento como si volviera a suceder. La respuesta es compleja y difícil, pero se cree que aquellas experiencias cargadas emocionalmente se retienen más fácil y de manera más precisa en la memoria procedimental o no declarativa cuando el organismo está más atento, más alerta a lo que pasa a su alrededor y en su propio interior. Le Doux sostiene que aquellas huellas némicas que se codifican por medio de las vías tálamo amigdalinas son indelebles (33). Pitman propone el fenómeno de supracondicionamiento que existe ante experiencias traumáticas extremas como factor decisivo en la consolidación de la memoria trau-

mática (50). Esto explicaría el desarrollo de la enfermedad, a partir de un mecanismo esencialmente protector que es insuficiente para el control de una adecuada huella némica ante un factor estresor (30), (45). Se recuerdan muy bien, pero desgraciadamente no se pueden olvidar.

Neuroimágenes estructurales

Los reportes de imágenes estructurales se basan en pocos estudios por las limitaciones de acceso a las diferentes poblaciones que padecen trastornos por estrés, lo cual trasciende en estudios con muestras insuficientes, limitaciones metodológicas y, en general, un escaso poder. Sin embargo, los pocos estudios existentes hasta la fecha muestran una tendencia principalmente a la disminución significativa de los volúmenes hipocampales en los pacientes con trastornos por estrés crónico. Bremner reportó 8%-12,5% mientras Stein reporta 7% de indicios de reducciones hipocampales en mujeres víctima de abuso sexual (38),(51). Estos hallazgos explicarían en parte la alteración de memoria anterógrada relacionada con el trauma en estos pacientes. Gurvits, en 1996, demostró disminución de hipocampos derecho e izquierdo en aquellos que estuvieron en combate (14). Algunos sostienen que estos resultados pueden ser secundarios a una afectación neurológica previa en estos pacientes, que

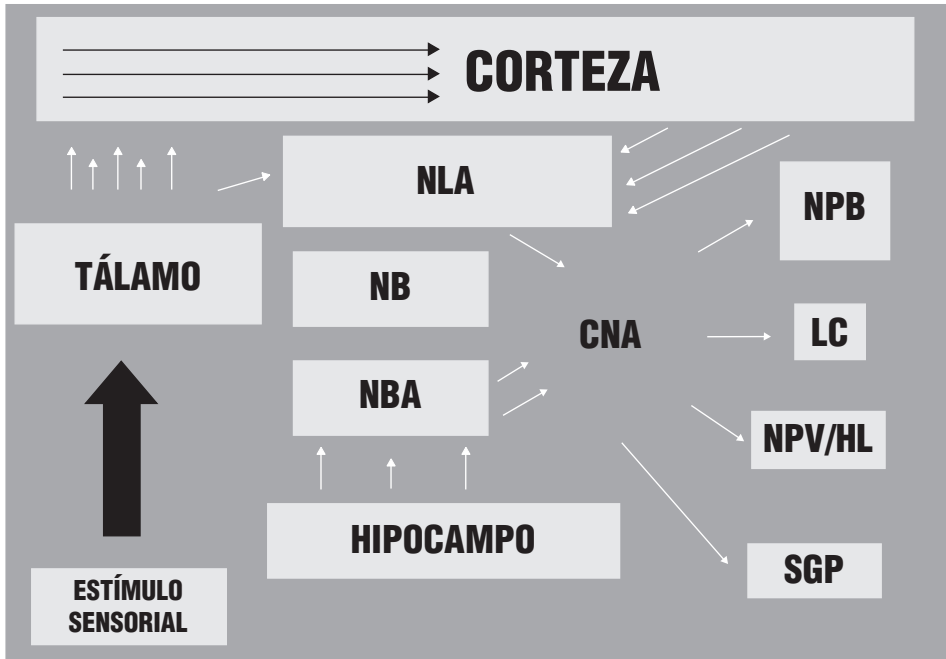
los haría vulnerables a desarrollar el trastorno en un futuro, ante situaciones estresantes (14),(17).

Neuroimágenes funcionales

Las neuroimágenes funcionales son estudios realizados con resonancia magnética nuclear funcional (RMNF) y tomografía por emisión de positrones (TEP). En Suramérica, únicamente se han estudiado las poblaciones del sur, principalmente en Mendoza, Argentina, por parte de

Roxana Galeno, con veteranos de la guerra de las Malvinas. En otras latitudes, existen los estudios funcionales realizados por Bremmer-Rauch (2000) en ex combatientes estadounidenses (43). Todos los estudios coinciden en afirmar la existencia de hiperactividad amigdalina con disociación frontomedial, al ser expuesto a estímulos que recuerden el trauma (4). Hay hallazgos de disfunción del cíngulo anterior, estructuras prefrontales laterales y anteriores y de las estructuras paralímbicas derechas (2),(3),(9),(48).

Esquema 2. Corteza prefrontal (49)



NLA: núcleo lateral amígdala; NB: núcleo basal; NBA: núcleo basolateral de la amígdala; CNA: núcleo central de la amígdala; NPB: núcleo parabraquial; LC: locus coeruleos; NPV/HL: núcleo paraventricular/hipotálamo lateral; SGP: sustancia gris periacueductal.

Signos neurológicos

Gurvits, en sus estudios de 1997-2000, demostró la afectación neurológica previa en pacientes con trastornos por estrés crónico (14), (17). Encontró un número mayor de problemas del desarrollo y signos neurológicos blandos en aquellos que desarrollaban TEPT posterior a la exposición (17). A partir de estos resultados, este grupo de investigación propone las siguientes explicaciones para el desarrollo de patologías asociadas a estrés:

- Vulnerabilidad premórbida desde el punto de vista biológico.
- Consecuencia de la exposición al trauma y desarrollo de un trastorno de estrés crónico.
- Resultado de las comorbilidades, como el abuso de sustancias, principalmente alcohol.
- Bajo coeficiente intelectual como factor de vulnerabilidad para desarrollar TEPT posterior a exposición a combate.
- Alguna de las anteriores predispone a un curso crónico y recidivante.

Conclusión

Definitivamente desde el punto de vista clínico, los trastornos por estrés son heterogéneos y multifactoriales en su etiología, biología y presentación, lo cual hace muy difícil su estudio y diagnóstico. A cada

momento se adquieren más conocimientos neurobiológicos, neurohormonales e inmunomodulatorios acerca de estas patologías, hallazgos que permitirán en un futuro estrategias más efectivas y eficientes de intervención para evitar la maladaptación temprana de los sistemas neuromoduladores. Fomentar la investigación de estos aspectos puede contribuir al desarrollo de múltiples intervenciones de corte neurobiológico, para prevenir de forma temprana alteraciones irreversibles de los circuitos implicados. Esto contribuiría de forma significativa a disminuir su comorbimortalidad a largo plazo, así como las complicaciones devastadoras que acompañan su curso.

Bibliografía

1. Kaplan H, Sadock B. Comprehensive textbook of psychiatry. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1441-503.
2. Allodi F. PTSD in hostages and victims of torture. *Psychiatr Clin North Am.* 1994 Jun;17(2):279-88.
3. Friedman M. PTSD in the military veteran. *Psychiatr Clin North Am.* 1994 Jun;17(2):265-78.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
5. Haley RW, Kurt TL. Self-reported neurotoxic chemical combinations in the gulf war. *JAMA.* 1997;227:232.
6. Southwick S, Bremner D. Psychobiologic research in PTSD. *Psychiatr Clin North Am.* 1994 Jun;17(2):251-64.
7. Yehuda R. Biological factors associated with susceptibility to Posttraumatic Stress disorder. *Can J Psychiatry.* 1999 Feb;44:34-9.

8. Meltzer-Brody S, Hidalgo R. PTSD: prevalence, health care use and costs, and pharmacologic considerations. *Psychiatr Ann.* 2000 Dec;30(12):722-30.
9. Green B. PTSD in victims of disasters. *Psychiatr Clin North Am.* 1994 Jun;17(2):301-10.
10. Kent J, Sullivan G, Rauch S. The neurobiology of fear: relevance to panic disorder and PTSD. *Psychiatr Ann.* 2000 Dic;30(12):733-42.
11. Goenjian A, Steinberg A. Prospective study of posttraumatic stress, anxiety and depressive reactions after earthquake and political violence. *Am J Psychiatry.* 2000 Jun;157:911-6.
12. Bryant R. Relationship between acute stress disorder and PTSD following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry.* 1998;155:625-9.
13. Ilchukwu S. Psychiatry of the medically ill in the burn unit. *Psychiatr Clin North Am.* 2002;25(1).
14. Gurvits T. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat related PTSD. *Biol Psychiatry.* 1996;40:1091-9.
15. Tomb D. The phenomenology of PTSD. *Psychiatr Clin North Am.* 1994 Jun;17(2):237-50.
16. Spivak B. Elevated levels of serum interleukin-1b in combat related PTSD. *Biol Psychiatry.* 1997;42:345-8.
17. Gurvits T. Neurologic soft signs in chronic PTSD. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Feb;57:181-5.
18. Casada J, Amdur R. Psychophysiological responsivity in posttraumatic stress disorder: generalized hyperresponsiveness versus trauma especificity. *Biol Psychiatry* 1998;44:1037-44.
19. Southwick S, Bremner D. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of PTSD. *Biol Psychiatry.* 1999;46:1192-1204.
20. Nestler E, Steven H, Malenka R. Molecular neuropharmacology: a foundation of clinical neurosciences. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 327-34.
21. Cohen H. Analysis of heart rate variability in PTSD patients in response to a trauma-related reminder. *Biol Psychiatry.* 1998;44:1054-9.
22. Shalev A. Auditory startle response in trauma survivors with PTSD: a prospective study. *Am J Psychiatry.* 2000;157: 255-61.
23. Kosten TR. The dexamethasone suppression test and the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in PTSD. *Biol Psychiatry.* 1990;28:657-64.
24. McFall ME, Veith RC. Basal sympathoadrenal function in PTSD. *Biol Psychiatry.* 1992;31:1050-156.
25. Dinan TG. A pilot study of a neuroendocrine test battery in PTSD. *Biol Psychiatry.* 1990;28:665-72.
26. Arthur B. Clinical detection, diagnosis, and differential diagnosis of PTSD. *Psychiatr Clin North Am.* 1994 Jun;17(2): 351-38.
27. Gould E, Woolley C, McEwen B. Short-term glucocorticoid manipulations affect neural morphology and survival in the adult dentate gyrus. *Neurosciences.* 1990;37:367-75.
28. Roozendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;(25): 213-38.
29. Golier J, Yehuda R. Neuroendocrine activity and memory related impairments in posttraumatic stress disorder. *Dev Psychopathol.* 1998;(10):857-69.
30. Nelson C, Carver L. The effects of stress and trauma on brain and memory: a view from developmental cognitive neuroscience. *Dev Psychopathol.* 1998;10: 793-809.
31. Mason JW, Yehuda R. Elevation of serum free triiodothyronine, total triiodothyronine, thyroxine-binding globulin, and total tiroxine levels in combat-related PTSD. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51: 629-41.
32. Alarcon R, Glover S. The cascade model: an alternative to comorbidity in the pathogenesis of PTSD. *Psychiatry.* 1998;62:114-24.
33. Le Doux JE, Iwata J. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neurosciences.* 1998;8:2517-29.
34. Bremner D, Owens M, Nemeroff C, Charney D. Elevated CRF concentrations in PTSD. *Am J Psychiatry.* 1997;154: 624-9.
35. McEwen B, Gould E. Stress and brain: a paradoxical role for adrenal steroids. In: Vitamins and hormones. San Diego: Academic Press; 1995. p. 371-402.
36. Hamner M, Gold P. Plasma dopamine beta-hidroxilase activity in psychotic and

- non-psycotic PTSD. *Psychiatry Res.* 1998;77:175-81.
37. Pavlides C, Wanatabe Y, Magarinos AC, McEwen B. Opposing role of adrenal steroids type I and type II receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neurosciences.* 1995;68:387-94.
 38. Bremmer D. Does stress damage the brain. *Biol Psychiatry.* 1999;45:797-805.
 39. Pavlides C, Watanabe Y, Magarinos AM, McEwen B. Hippocampal homosynaptic long-term depression-depotentiation induced by adrenal steroids. *Neurosciences.* 1995;68:379-85.
 40. Hano J, Vasar E. Cholecystokinin in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14:244-9.
 41. Bradwejn J, Koszycki D. Imipramine antagonism of panicogenic effects on CCK-4 in panic disorder patients. *Am J Psychiatry.* 1994;151:261-3.
 42. Ader R, Felten DL, Cohen L. *Psychoneuroimmunology.* New York: Academic Press; 1991.
 43. Rauch S. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in PTSD: a functional MRI study. *Biol Psychiatry.* 2000;47:769-76.
 44. Hodges H, Green S, Glenn B. Evidence that the amygdala is involved in benzodiazepine and serotonergic effects on punished responding but not on discrimination. *Psychopharmacology.* 1997;92: 491-504.
 45. Toth S, Cicchetti D. Remembering, forgetting, and the effects of trauma on memory: a developmental psychopathology perspective. *Dev Psychopathol.* 1998;10:589-605.
 46. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Ann Rev Neurosciences.* 1992;15:353-75.
 47. Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry.* 1939;42:979-1000.
 48. Davis M. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9:382-402.
 49. MacLean PD. The limbic system and emotional behavior. *Arch Neurol.* 1955;73:130-4.
 50. Pitman RK, Orr SP. Test of the conditioning model of neuroses: differential aversive conditioning of angry and neutral facial expressions in anxiety disorder patients. *J Abnorm Psychol.* 1986;95: 208-13.
 51. Bremmer D, Charney D. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat related PTSD. *Am J Psychiatry.* 1995;152:973-81.
 52. Smoller J, Finn C, White C. The genetics of anxiety disorders: an overview. *Psychiatr Ann.* 2000 Dec.;30(12):745-53.
 53. Goenjian A, Yehuda R, Steinberg A. Basal cortisol, dexametasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry.* 1996 Jul;153(7):929-34.
 54. Grossman R, Yehuda R. Prolactin response to low-dose dexamethasone challenge in combat-exposed veterans with and without PTSD and normal controls. *Biol Psychiatry.* 1996;40:1100-105.
 55. Yehuda R. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1252-9.
 56. Davis G. PTSD in Victims of civilian trauma and criminal violence. *Psychiatr Clin North Am.* 1994 Jun;17(2):289-300.
 57. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry.* 1937;38:726-43.

Recibido para publicación: 30 de noviembre de 2004

Aceptado para publicación: 10 de febrero de 2005

Correspondencia

Juan Francisco Gálvez

Unidad de Salud Mental, Hospital Universitario San Ignacio,
Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62