

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MECANISMOS ACTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL  
TRASTORNO DE ESTRÉS POST TRAUMÁTICO: UNA  
REVISIÓN ENTRE EL CORRELATO NEUROBIOLÓGICO Y  
CONDUCTUAL

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado en Psiquiatría para optar por el grado y título  
de Especialista en Psiquiatría

SUSTENTANTE  
AMANDA CASTRO MONTENEGRO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2021

## **Dedicatoria**

*A lo que han estado presentes incondicionalmente.*

## **Agradecimientos**

*A los profesionales y consultantes que han reforzado mi conducta de aprender.  
A Paula y Melina por su apoyo en este proceso.*



Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Posgrado de Psiquiatría

APROBACIÓN

TRABAJO DE GRADUACIÓN

La dirección del Comité de Posgrado en Psiquiatría, y este tribunal, hacen constar que el Trabajo final de Graduación: "MECANISMOS ACTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POST TRAUMÁTICO: UNA REVISIÓN ENTRE EL CORRELATO NEUROBIOLÓGICO Y CONDUCTUAL" fue sometido a revisión por el tribunal examinador y es aprobado, cumpliendo de esta forma con lo estipulado por la Universidad de Costa Rica y el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social para optar por el título de Especialista en Psiquiatría.

Dr. Antonio Sanabria Quirós  
Coordinador Nacional  
Comité Director Posgrado de Psiquiatría  
Médico Especialista Psiquiatra

Dra. Paula Shadid Esquivel  
Tutor de Tesis  
Médico Especialista Psiquiatra

Dra. Melina Castro Leitón  
Lector de Tesis  
Médico Especialista Psiquiatra

Amanda Castro Montenegro  
Sustentante



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Amanda Castro Montenegro, con cédula de identidad 304420139, en mi condición de autor del TFG titulado Mecanismos activos en el tratamiento del trastorno del estrés post traumático: Una revisión entre el correlato neurobiológico y conductual

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Amanda Castro Montenegro

Número de Carné: A81529 Número de cédula: 304420139

Correo Electrónico: racm.89@gmail.com

Fecha: 9-2-2021 Número de teléfono: 85591442

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Paula Shadid Esquivel

AMANDA  
CASTRO  
MONTENEGRO  
(FIRMA)

Firmado digitalmente  
por AMANDA CASTRO  
MONTENEGRO (FIRMA)  
Fecha: 2021.02.07  
14:58:39 -06'00'

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN.....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTADO DE TABLAS.....</b>	<b>X</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL TEPT.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 MODELOS EXPLICATIVOS DEL TRAUMA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.1 MODELO BIOLÓGICO.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.2 MODELO CONDUCTUAL.....</b>	<b>22</b>
<b>2.2.3 NEUROCOGNICIÓN EN EL TEPT.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2.4 TEORÍA DEL PROCESAMIENTO EMOCIONAL.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.5 TRATAMIENTOS BASADOS EN LA EVIDENCIA PARA EL TEPT.....</b>	<b>31</b>
<b>3. DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3 OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>34</b>
<b>3.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>35</b>
<b>4. DISEÑO METODOLÓGICO: MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
<b>5. ANÁLISIS Y RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5.1 CORRELACIÓN ENTRE LOS CIRCUITOS NEUROFUNCIONALES Y LOS PROCESOS     CONDUCTUALES IMPLICADOS EN EL TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO DEL TEPT.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2 EVIDENCIA DE LOS MECANISMOS PROPUESTOS POR LA TEORÍA DEL PROCESAMIENTO     EMOCIONAL.....</b>	<b>40</b>
<b>5.3 CORRELACIÓN DEL TRATAMIENTO CENTRADO EN EL TRAUMA Y LOS PROCESOS     NEUROCOGNITIVOS.....</b>	<b>42</b>

<b>5.4 COMPARACIÓN ENTRE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO VERSUS FARMACOLÓGICO.....</b>	<b>45</b>
<b>5.4.1 COMPARACIÓN DE FARMACOTERAPIA VERSUS PSICOTERAPIA EN EL FUNCIONAMIENTO SOCIAL ASOCIADO AL TEPT .....</b>	<b>51</b>
<b>5.5 MECANISMOS ACTIVOS QUE COMPARTEN LAS PSICOTERAPIAS VALIDADAS PARA TEPT ....</b>	<b>54</b>
<b><u>6. CONCLUSIONES .....</u></b>	<b><u>57</u></b>
<b><u>7. REFERENCIAS .....</u></b>	<b><u>61</u></b>

## RESUMEN

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) es un diagnóstico que presenta altos porcentajes de comorbilidad, los cuales generan un impacto en el funcionamiento individual y social de los consultantes.

El conocimiento respecto a los mecanismos involucrados en la mejoría clínica ha sido uno de los puntos clave para la continua mejoría del abordaje del TEPT, tanto a nivel de síntomas nucleares como de las repercusiones neurocognitivas y sociales con las que se relaciona. Por lo que se presenta la evidencia respectiva asociada a los mecanismos activos en el tratamiento del TEPT y el correlato evidenciado entre los factores biológicos, neurocognitivos, conductuales y emocionales implicados.

**Palabras clave:** TEPT. Mecanismos activos de tratamiento. Modelos de trauma. Terapias centradas en el trauma. Condicionamiento del miedo.



## LISTA DE ABREVIATURAS

AMC: Área motora cingulada

APA: Asociación Americana de Psicología

CCAd: Corteza cingulada anterior dorsal

CCAr: Corteza cingulada anterior rostral

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima edición

COF: Corteza orbito frontal

COFm: Corteza orbito frontal medial

CPFdl: Corteza prefrontal dorso lateral

CPFvm: Corteza prefrontal ventromedial

CPB: Complejo parabraquial

CPH: Corteza parahipocampal

CPR: corteza perirrinal

CTV: Corteza temporal ventral

D-cicloserina (DCS)

EC: estímulo condicionado

ECA: Ensayo clínica aleatorios

EP: Exposición prolongada

FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos

fRM: Resonancia magnética funcional

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

GTS: Giro temporal superior

ISRS: Inhibidor de la recaptura de serotonina

IRSN: Inhibidor de la receptación de serotonina y noradrenalina

ISTSS: Sociedad Internacional Para El Estudio Del Estrés Post traumático

NICE: Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuido.

NREM: Sueño de movimientos oculares lentos

NTS: Núcleo del tracto solitario

OMS: Organización Mundial de la Salud

PTL: Potenciación a largo plazo

REM: Sueño de movimientos oculares rápidos

SER: Sertralina

SNA: Sistema nervioso autonómico

SUDS: Escala de unidades subjetivas de distrés

TCC: Terapia Cognitivo Conductual

TDM: Trastorno depresivo mayor

TEP: Terapia de exposición prolongada

TEPT: Trastorno de estrés post traumático

TEPTC: Trastorno de estrés postraumático complejo

TMR: Teoría de marcos relacionales

TPC: Terapia de Procesamiento Cognitivo

TPE: Teoría de procesamiento emocional

TUS: Trastorno por uso de sustancias

UCR: Universidad de Costa Rica

VA/DoD: Departamento Estadounidense de Defensa y Asuntos de Veteranos

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 Esquema del modelo biológico del TEPT.....</b>	<b>19</b>
--	-----------

## **LISTADO DE TABLAS**

<b>Tabla 1 Procesos neurocognitivos implicados en el TEPT.....</b>	<b>28</b>
--	-----------

## 1. INTRODUCCIÓN

El trauma involucra eventos que representan una amenaza significativa, ya sea física, emocional o psicológica, para la seguridad de persona, así como su contexto social, con repercusiones en distintos ámbitos de su funcionamiento.

Si bien gran parte de las personas expuestas a eventos traumáticos experimentan una variedad de reacciones psicofisiológicas posteriores a los eventos, la mayoría de estas reacciones remiten espontáneamente, generalmente en el primer mes de ocurrencia (M. J. Friedman, Keane, & Resick, 2014).

El TEPT se introdujo oficialmente en la nomenclatura psiquiátrica en 1980, con la publicación de la tercera edición del DSM. Durante los últimos 30 años, este trastorno ha cambiado el panorama de los estudios sobre el trauma y el estrés general, y ha contribuido al desarrollo de una amplia gama de cuestiones sociopolíticas, conceptuales y clínicas (Frueh, Grubaugh, Elhai, & Ford, 2013).

Se han identificado una serie de factores que aumentan el riesgo a que dicha remisión espontánea no se dé y por tanto presente una evolución a un TEPT; tales como la edad, la gravedad, del evento. la duración y la disponibilidad de apoyo social.

El TEPT puede variar desde relativamente leve hasta asociarse a una disfunción global, tanto social, como cognitiva y conductual; además de que crea una vulnerabilidad para la re victimización y la re traumatización (Rauch et al., 2009).

A su vez, se ha documentado que las personas que asocian este trastorno asocian con mayor frecuencia comorbilidades como el uso de sustancias, depresión, trastornos de la

personalidad, psicosis, alteraciones cognitivas, así como un mayor riesgo de conductas autolesivas con y sin intencionalidad suicida (Asalgoo, Jahromi, Meftahi, & Sahraei, 2015).

Se han propuestos diversos mecanismos relacionados entre sí para explicar el desarrollo y mantenimiento del mismo, tanto desde el enfoque cognitivista como del conductual, desde donde parten las propuestas terapéuticas para el mismo, por lo que una comprensión de los mismos es clave un abordaje efectivo y basado en la evidencia.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Evaluación y diagnóstico del TEPT

La OMS (2018) a través de la CIE-11 define al TEPT, como un síndrome que se desarrolla después de la exposición a un evento o serie de eventos extremadamente amenazantes que se caracteriza por:

1.Re experimentación del evento o eventos traumáticos en el presente vívidamente, a través de recuerdos intrusivos, flashbacks o pesadillas, que suelen ir acompañados de emociones fuertes y abrumadoras, como el miedo o el horror, y las sensaciones físicas fuertes, o la sensación de estar inmerso en las mismas emociones intensas que se experimentaron durante el evento traumático.

2.Evitar pensamientos y recuerdos del evento o eventos, así como actividades, situaciones o personas que recuerden el evento o eventos.

3.Percepciones persistentes de la amenaza que se asocian a hipervigilancia o una reacción de sobresalto aumentada ante diversos estímulos. Los síntomas deben persistir durante al menos varias semanas y causar un deterioro significativo en las áreas personales, familiares, sociales, educativas, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

La OMS (2018) también diferencia entre TEPT y trastorno de estrés postraumático complejo TEPTC al que define técnicamente como un trastorno que puede desarrollarse después de la exposición a un evento o una serie de eventos de naturaleza extremadamente amenazadora, eventos más prolongados o repetitivos de los que escapar es difícil o imposible.

El trastorno presenta los síntomas centrales del TEPT y se añaden las siguientes características:

1. Problemas graves y generalizados en la regulación del afecto.
2. Creencias persistentes acerca de uno mismo de minusvalía, acompañadas por sentimientos profundos y generalizados de vergüenza, culpa o fracaso relacionados con el evento traumático.
3. Dificultades persistentes para mantener relaciones y sentirse cerca de los demás. La perturbación causa un deterioro significativo en las áreas personales, familiares, sociales, educativas, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

En esta revisión, no se ahondará en detalles respecto al abordaje del TEPTC.

Por otro lado, en el DSM-5 (2014) se reclasificó al TEPT como un trastorno relacionado con traumatismos y factores de estrés en lugar de un trastorno de ansiedad. Se amplió la especificación en cuanto a lo que se cataloga como un evento traumático categorizándolos como exposición a muerte, lesión grave o violación sexual real o amenazante, experiencia directa de eventos traumáticos, conocimiento de los eventos traumáticos experimentados por un familiar cercano o un amigo cercano, o exposición repetida a detalles aversivos de los eventos traumáticos. Al mismo tiempo eliminó el requisito de que el miedo, la impotencia o el horror intensos estuvieran presentes en la respuesta del individuo al evento traumático (Watkins, Sprang, & Rothbaum, 2018).

De acuerdo con la APA, los criterios diagnósticos para el TEPT en el DSM-5 (2014), son los siguientes:



A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las formas siguientes:

1. Experiencia directa del suceso(s) traumático(s).
2. Presencia directa del suceso(s) ocurrido a otros.
3. Conocimiento de que el suceso(s) traumático(s) ha ocurrido

a un familiar próximo o a un amigo íntimo. En los casos de amenaza o realidad de muerte de un familiar o amigo, el suceso(s) ha de haber sido violento o accidental.

4. Exposición repetida o extrema a detalles repulsivos del suceso(s) traumático(s) (p. ej., socorristas que recogen restos humanos; policías repetidamente expuestos a detalles del maltrato infantil).

En este criterio se hace la especificación, de que no se aplica a la exposición a través de medios electrónicos, televisión, películas o fotografías, a menos que esta exposición esté relacionada con el trabajo.

B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza después del suceso(s) traumático(s):

1. Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso(s) traumático(s).
2. Sueños angustiosos recurrentes en los que el contenido y/o el afecto del sueño está relacionado con el suceso(s) traumático(s).

3. Reacciones disociativas (p. ej., escenas retrospectivas) en las que el sujeto siente o actúa como si se repitiera el suceso(s) traumático(s). (Estas reacciones se pueden producir de forma continua y la expresión más extrema es una pérdida completa de conciencia del entorno presente)

4. Malestar psicológico intenso o prolongado al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s).

5. Reacciones fisiológicas intensas a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s).

C. Evitación persistente de estímulos asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza tras el suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por una o las dos características siguientes:

1. Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s).

2. Evitación o esfuerzos para evitar recordatorios externos (personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despiertan recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al

suceso(s) traumático(s).

D. Alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo asociadas al suceso(s) traumático(s), que comienzan o empeoran después del suceso(s)

traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:

1. Incapacidad de recordar un aspecto importante del suceso(s) traumático(s) (debido típicamente a amnesia disociativa y no a otros factores como una lesión cerebral,

alcohol o drogas).

2. Creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas sobre uno mismo, los demás o el mundo (p. ej., “Estoy mal,” “No puedo confiar en nadie,” “El mundo es muy peligroso,” “Tengo los nervios destrozados”). 3.

Percepción distorsionada persistente de la causa o las consecuencias del suceso(s) traumático(s) que hace que el individuo se acuse a sí mismo o a los demás.

4. Estado emocional negativo persistente (p. ej., miedo, terror, enfado, culpa o vergüenza).

5. Disminución importante del interés o la participación en actividades significativas.

6. Sentimiento de desapego o extrañamiento de los demás.

7. Incapacidad persistente de experimentar emociones positivas (p. ej., felicidad, satisfacción o sentimientos amorosos).

E. Alteración importante de la alerta y reactividad asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:

1. Comportamiento irritable y arrebatos de furia (con poca o ninguna provocación) que se expresan típicamente como agresión verbal o física contra personas u objetos.

2. Comportamiento imprudente o autodestructivo.

3. Hipervigilancia.

4. Respuesta de sobresalto exagerada.

5. Problemas de concentración.

6. Alteración del sueño (p. ej., dificultad para conciliar o continuar el sueño, o sueño inquieto).

F. La duración de la alteración (Criterios B, C, D y E) es superior a un mes.

G. La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

H. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., medicamento, alcohol) o a otra afección médica.

La propensión a desarrollar TEPT es compleja y se ha relacionado a variables como la genética, la historia de exposición previa a eventos traumáticos, la edad, género, el contexto social postraumático; observándose que el riesgo de psicopatología aumenta en proporción a la gravedad del factor estresante. Los factores estresantes ineludibles, incontrolables, impredecibles, repetidos y severos se asocian a una mayor probabilidad de iniciar un paradigma de amenaza sostenida que conduce a respuestas de estrés crónico con anomalías biológicas y de comportamiento posteriores (Abdallah et al., 2019).

Factores previos al trauma que están relacionados con un mayor riesgo de TEPT

(Acierno, 2010):

1. Exposición previa a un trauma
2. Genero femenino
3. Historial de experiencias adversas en la niñez
4. Problemas psiquiátricos previos
5. Bajos niveles de educación
6. Nivel socioeconómico bajo
7. Raza minoritaria

Factores peri traumáticos que están relacionados con un mayor riesgo de TEPT

(Acierno, 2010):

1. Mayor gravedad del factor estresante traumático en términos de intensidad, frecuencia y duración
2. Mayor amenaza vital percibida durante el estresor traumático
3. Sentimientos de impotencia, imprevisibilidad o incontrolabilidad asociados con el factor estresante traumático.
4. Mayor proximidad al estresante traumático. Las personas que experimentan directamente un trauma (s) tienen más probabilidades de desarrollar TEPT que aquellas que experimentaron un trauma indirectamente (por ejemplo, se enteraron de un factor de estrés traumático que le sucedió a otra persona)
5. Trauma (s) interpersonales (por ejemplo, agresión física o sexual)

Factores postraumáticos que están relacionados con un mayor riesgo de TEPT (Acierno, 2010):

- 1) Bajos niveles de apoyo social
- 2) Exposición a eventos de vida estresantes continuos
- 3) Exposición a un nuevo trauma (s)

Se incluyen dos especificadores del TEPT en el DSM-5 (2014): expresión retardada y síntomas disociativos. Se deben cumplir los criterios de diagnóstico completos para el TEPT antes de que se pueda dar cualquiera de los dos especificadores.

El TEPT con expresión retardada ocurre cuando no se cumplen todos los criterios para el trastorno de estrés postraumático durante al menos 6 meses después del evento traumático; en algunos casos, la persona no cumplirá con los criterios completos para el trastorno de estrés postraumático hasta años después del evento traumático.

El inicio tardío generalmente implica síntomas de TEPT subsindrómico que posteriormente escalan al diagnóstico completo (Acierno, 2010).

En cuanto a los grupos de síntomas en el DSM-5 (2014), se aumentó a cuatro grupos de síntomas que incluyen intrusión, evitación, alteración negativa en la cognición y el estado de ánimo asociados con la evento traumático y alteraciones marcadas en la excitación y la reactividad asociadas con eventos traumáticos. El aumento a cuatro grupos de síntomas fue el resultado de dividir la evitación /entumecimiento en grupos distintos (evitación y alteración negativa en el estado de ánimo y la cognición). Además, la alteración negativa en el estado de ánimo y la cognición contiene síntomas que antes se consideraban síntomas de entumecimiento, así como estados emocionales negativos persistentes. Las alteraciones marcadas en la excitación y la reactividad mantienen síntomas que antes se consideraban

síntomas de excitación, además de un comportamiento irritable o agresivo y un comportamiento imprudente o autodestructivo (Watkins et al., 2018).

La adición de un subtipo disociativo al diagnóstico de TEPT en el DSM-5 se basa en líneas convergentes de investigación epidemiológica, psicométrica, neurobiológica y de resultados del tratamiento (M. J. Friedman et al., 2014). La disociación se asocia con alteraciones en la codificación, almacenamiento y recuperación de la mnémica, conllevando a la fragmentación y compartimentación de la memoria (M. J. Friedman et al., 2014). Es un fenómeno complejo que comprende una serie de síntomas diferentes, que incluyen, flashbacks disociativos, amnesia, despersonalización, desrealización, distorsión del tiempo y fragmentación del yo. El abuso sexual, físico y emocional, así como la negligencia emocional relacionada con las interacción en la forma de cuidado paternal, se han relacionado etiológicamente con la disociación (Dalenberg et al., 2012). Los criterios del DSM-5 se han indicado, dado a que las investigaciones reflejan que hay una forma de disociación en el TEPT que está presente sólo en un pequeño subconjunto de individuos, mientras que otras formas de disociación, como la amnesia y los flashbacks están presentes entre las personas con y sin el subtipo disociativo (M. J. Friedman et al., 2014). La evidencia disponible sugiere que el subtipo disociativo está asociado con una mayor incidencia de trauma, mayor incidencia de comorbilidad psiquiátrica (particularmente con respecto a la fobia específica y el trastorno límite de la personalidad), mayor probabilidad de asociar conducta suicida y más deterioro funcional en comparación con el TEPT sin disociación (M. J. Friedman et al., 2014).

La familiaridad con los síntomas del DSM-5 es importante por dos razones principales:

1. Diagnosticar el TEPT

2. Comprender cuál evento traumático será el foco de la terapia.

Antes de comenzar el tratamiento psicológico, el terapeuta debe estar seguro de que el TEPT es primario. Cuando el paciente se presenta con múltiples eventos traumáticos, los síntomas actuales que vuelven a experimentar a menudo apuntarán hacia lo llamado el "trauma índice", que será el foco de la terapia psicológica (Watkins et al., 2018).

## **2.2 Modelos explicativos del trauma**

En el desarrollo del TEPT, el miedo peri traumático intenso, cumple un rol esencial, ya que si bien no es necesariamente experimentado por un grupo pequeño de personas que desarrolla este trastorno; sí media el proceso de activación asociado a la génesis y mantenimiento del mismo (Weston, 2014). En este apartado, se describirán los principales modelos explicativos del trauma, que surgen a partir de los hallazgos en los estudios del miedo peri traumático; tanto a nivel biológico, neurocognitivo, conductual y emocional.

### **2.2.1 Modelo biológico**

Partiendo de los estudios del miedo peri traumático, se ha evidenciado que el rol de la amígdala es esencial en la patología del TEPT; por ejemplo, en estudios clásicos se encontró que el nuevo aprendizaje que surge de la extinción, depende de los receptores NMDA en la amígdala, lo que sugiere que, así como en el aprendizaje inicial del miedo, en la extinción se da un proceso de plasticidad sináptica. (Myers & Davis, 2007). Se ha documentado que los circuitos y redes interconectados con la amígdala, son responsables de los comportamientos asociados al condicionamiento del miedo, incluido el aprendizaje



contextual del miedo y la extinción. La conectividad entre la amígdala y las estructuras meso temporales, incluido el hipocampo, es muy importante para los elementos contextuales del aprendizaje del miedo (Johnson, McGuire, Lazarus, & Palmer, 2012).

Como se expondrá en este apartado, la amígdala está envuelta en diversos procesos que median las diversas categorías sintomáticas en el TEPT, por lo que se describirán los principales circuitos asociados en cada categoría.

### **2.2.1 Hiperactivación**

En el TEPT, la aparición de la hiperactivación peri traumática, identificada horas o días después del trauma, es apoyada por estudios de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y excitación subjetiva. Además, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria elevadas poco después del trauma predice significativamente el diagnóstico posterior de TEPT (Weston, 2014). La reactivación de la hiperexcitación y otros síntomas es elicitada por estímulos relacionados o recuerdos de un trauma específico, incluso en condiciones donde no hay un peligro actual o latente (Shin & Liberzon, 2010). Un estudio longitudinal recopiló datos sobre los niveles de síntomas de los pacientes a través de entrevistas en distintos días en un período de 3 a 12 meses después del trauma. Los hallazgos fueron que la hiperactivación influye fuertemente en el desarrollo de los otros grupos de síntomas, pero no viceversa (Schell, Marshall, & Jaycox, 2004). La hiperactivación peri traumática se transforma en síntomas duraderos, por medio de la actividad de la amígdala, que procesa la excitación y produce representaciones cognitivas corporizadas.

Otro sistema relacionado con la excitación/hiperactivación es el hipotálamo, el cual se proyecta sustancialmente a múltiples núcleos amigdaloides (Pitkänen, 2000). Se ha

documentado que la estimulación eléctrica de partes del hipotálamo y el CPB evocan respuestas en las neuronas de la amígdala, predominantemente en el núcleo central (Weston, 2014). Por otro lado, los niveles elevados de glucocorticoides también influyen en la actividad amigdalina. El cortisol se une directamente a los receptores de glucocorticoides en la amígdala y a los receptores de glucocorticoides en las neuronas del NTS, los cuales se proyectan a la amígdala (Saper, 2002). La epinefrina se une a las neuronas de la división parasimpática del SNA, que se proyecta a la amígdala (Weston, 2014). En estudios de neuroimagen en humanos, los niveles aumentados en el proceso de excitación son provocados por estímulos condicionados; los cuales generan una mayor activación de la amígdala (Taylor, Liberzon, & Koeppe, 2000).

El resultado en el TEPT es una hiperactivación automática, involuntaria y severa, incluso en condiciones sin peligro actual (Weston, 2014).

El proceso de consolidación, en el que la actividad neuronal transitoria se transforma en representaciones neuronales persistentes, se da en los núcleos de la amígdala; y se produce en el período posterior a los eventos de aprendizaje. Así mismo en la amígdala, ocurre la potenciación a largo plazo (PTL), por la cual mejora persistentemente la capacidad de respuesta de una neurona y se ha evidenciado que es un mecanismo importante en la formación de representaciones mentales a largo plazo (Cooke & Bliss, 2006). Las representaciones mediadas por la amígdala participan en representaciones distribuidas y a través de las proyecciones al tronco encefálico pueden reactivar la hiperactividad (Weston, 2014). Los múltiples componentes de estas representaciones se vinculan por medio de la CPR, la cual se interconecta estrechamente con la CTV, el STS, la corteza parahipocampal y la amígdala; a su vez se interconecta moderadamente con la CTS, ínsula, y la COF (Weston,

2014). Esto implica que las interconexiones amígdala-CPR permiten que la amígdala contribuya con representaciones especializadas y representaciones distribuidas en paralelo con otras regiones. En el TEPT este rol de la amígdala en las representaciones cognitivas se ha comprobado por medio de estudios de neuroimagen; en donde durante los recuerdos traumáticos de los sujetos de estudio, que probablemente están constituidos por representaciones distribuidas relacionadas con el trauma exhiben mayor activación en la amígdala, así como en otras regiones del cerebro que el grupo control (Hayes, Hayes, & Mikedis, 2012). Además, se sugiere que dicha activación de la amígdala es automática. Por lo tanto, la evidencia convergente apoya la participación de la amígdala en representaciones distribuidas, incluidas las relacionadas con el trauma. (Pitman et al., 2012)

Además del rol de la amígdala en el clúster sintomático relacionado con la hiperactivación en TEPT; se ha evidenciado que esta estructura participa en la mediación de los síntomas relacionados con la alteración del sueño (Weston, 2014). Las redes que regulan el sueño y la vigilia se superponen a las regiones del SNA que modulan la excitación. Estas regiones compartidas incluyen la formación reticular del mesencéfalo, NTS, hipotálamo anterior y posterior; así como el área pre óptica. La amígdala se interconecta con estas redes. (Germain, Buysse, & Nofzinger, 2008). El sueño de movimientos oculares lentos (NREM) es un estado de excitación atenuada, durante el cual la actividad cerebral se reduce sustancialmente, por medio de estudios de neuroimagen en humanos sanos, se ha observado que las subregiones del tronco encefálico involucradas en este proceso, así como la amígdala y otras áreas, están relativamente activas en comparación con la vigilia (Germain et al., 2008). El sueño NREM se repite a lo largo del ciclo de sueño, alternando con el sueño de movimientos oculares rápidos (REM); este último es un estado de mayor actividad neuronal.

En REM hay una mayor actividad de las sub regiones del tronco del encéfalo y amígdala en relación con la vigilia y el sueño NREM; y se desactivan las cortezas prefrontales sensoriales de nivel superior y las cortezas prefrontales laterales (Germain et al., 2008). El sueño REM está implicado particularmente en el TEPT, en parte porque la mayoría de las pesadillas ocurren durante esta fase del sueño. Estudios polisomnográficos han mostrado alteraciones en el sueño REM; principalmente una reducción del mismo, así como cambios en la densidad y frecuencia de los movimientos oculares rápidos en pacientes con TEPT en comparación con los controles u otros grupos clínicos (Kobayashi, Boarts, & Delahanty, 2007). Se ha demostrado que la interrupción del sueño es un factor de riesgo para desarrollar TEPT después de la exposición a un trauma (Germain et al., 2008).

Se ha planteado la hipótesis de que la hiperactividad de la amígdala en el TEPT sea el eje principal asociado con las alteraciones del sueño, a través de la modulación de componentes de las redes descritas de previo. Específicamente, la hiperactividad de la amígdala activa las subregiones del tronco encefálico relacionadas con la vigilia y reduce la activación de subregiones que generan y mantienen el sueño (Germain et al., 2008). Se ha evidenciado que la estimulación eléctrica de la COFm produce sueño y que la activación de la amígdala suprime la actividad de la COFm; por lo que al haber una hiperactivación de la amígdala, como se ha descrito previamente que ocurre en el TEPT, esta se asocia directamente con una alteración en el ciclo sueño-vigilia (Weston, 2014).

En cuanto a los síntomas visuales del TEPT, se ha documentado en distintos estudios, que hay un aumento en el procesamiento de la percepción visual para los estímulos relacionados con el trauma. La precisión para identificar los estímulos relacionados con el trauma es mayor que para los estímulos neutros, en pacientes con TEPT pero no así en

sujetos de comparación sanos expuestos a trauma (Kleim, Ehring, & Ehlers, 2012). Estos autores sugieren que este aumento en el procesamiento contribuye a las intrusiones y otros síntomas de re experimentación en TEPT. Estos síntomas están mediados por una red asociada a la corteza visual, que es modulada por la amígdala. Varios estudios de neuroimagen han examinado las activaciones cerebrales durante flashbacks traumáticos o análogos de ellos; evidenciándose que éstos reclutaban constantemente la corteza visual temprana, la ínsula y las áreas motoras relacionadas (Bourne, MacKay, & Holmes, 2013). Esta participación de la corteza visual en el TEPT fue evidenciada en un estudio longitudinal de los cambios en la estructura cerebral en veteranos con y sin TEPT; se observó una atrofia significativamente mayor de la corteza visual en los veteranos con TEPT cuyos síntomas estaban empeorando, mientras que tal atrofia no coexistió en aquellos cuyos síntomas estaban mejorando. Se propuso que la sobre activación de esta red, tiene efectos neurotóxicos en dicha región. (Cardenas et al., 2011) Por lo tanto, los hallazgos sugieren que la activación en la corteza visual contribuye a los síntomas sensoriales visuales y la amígdala se proyecta densamente a todos los niveles de la corriente visual ventral, estas proyecciones mejoran la función visual. (Cardenas et al., 2011). La hiperactividad de la amígdala en el TEPT probablemente impulsa un aumento en el procesamiento de la percepción visual, así como la especialización y la ampliación de las representaciones de la corteza visual de los estímulos relacionados con el trauma. Estos efectos probablemente se asocien a la hipervigilancia, las intrusiones visuales y alucinaciones visuales (Bourne et al., 2013).

Otra de las regiones implicadas en el TEPT es la CCAr, que participa en la sintomatología relacionada con la motivación, emoción y cognición; principalmente en la capacidad de respuesta a estímulos traumáticos condicionados; lo cual se correlaciona

inversamente con la severidad del TEPT. Se ha propuesto que esta región está hipoactiva en TEPT, asociándose a síntomas como apatía, desinterés, entumecimiento emocional; así como alteraciones en los procesos atencionales (Hopper, Frewen, Van Der Kolk, & Lanius, 2007). Por otro lado, Hayes et al (2012) en su metanálisis observaron que la hipoactividad de la CCAr se correlaciona inversamente con la activación de la amígdala, sugiriendo que una región puede influir funcionalmente en la otra. Además, sugiere la hiperactividad de la amígdala dada en TEPT impulsa la disminución de la actividad de la CCAr.

Así mismo, la COFm también está hipoactiva en el TEPT hiperactivado y tal como se mencionó respecto a la CCAr, esta actividad se asocia con la hiperactividad de la amígdala y se ha identificado su rol participativo en el enojo, irritabilidad, agresión e imprudencia observados en este trastorno (Patel, Spreng, Shin, & Girard, 2012).

Por otra parte, el dolor crónico es un síntoma importante del TEPT, el cual está también mediado por la hiperactividad amigdalina, dado a que esta recibe inputs de diversas vías neuroanatómicas (Weston, 2014). Los nociceptores de la piel, se proyectan a las neuronas del tracto espinal, los cuales envían información nociceptiva por medio de proyecciones densas secuencialmente a los núcleos talámicos, posteriormente a la ínsula y de allí a múltiples núcleos amigdalinos. (Weston, 2014) Otra vía se ha asociado a proyecciones del NTS y del CPB al núcleo central amigdalino. La actividad de la amígdala relacionada con el dolor se consolida y puede conllevar a representaciones nocivas que participan en representaciones distribuidas (Weston, 2014).

En cuanto a las emociones disfóricas persistentes, como el miedo, se ha observado que no solo el papel de la amígdala es importante en esta clase sintomática, sino que el rol de ínsula es fundamental; ya que media la intensidad y persistencia del miedo en TEPT

(Weston, 2014). La ínsula se puede dividir funcionalmente en parte anterior y posterior; la activación de la ínsula anterior se relaciona con la prominencia y el procesamiento de errores, lo que se ha interpretado como una señal de advertencia que se asocia con síntomas de hiperactivación, mientras que la corteza insular posterior está más fuertemente ligada a la representación de cambios del estado interoceptivo / corporal, como la excitación simpática durante estados afectivos negativos (Malejko, Abler, Plener, & Straub, 2017). Se ha documentado que las expectativas de daño pueden ser los principales desencadenantes del miedo; por tanto, los peligros que pueden controlarse normalmente no causan daño ni suscitan miedo mientras que los peligros que no pueden controlarse pueden producir daño y provocar miedo (Deen, Pitskel, & Pelphrey, 2011).

El miedo en humanos comprende tres componentes: sentimientos subjetivos, comportamientos relacionados con el miedo que incluyen cambios flexibles, evitación y excitación fisiológica ; la ínsula participa en la mediación de éstos (Deen et al., 2011).

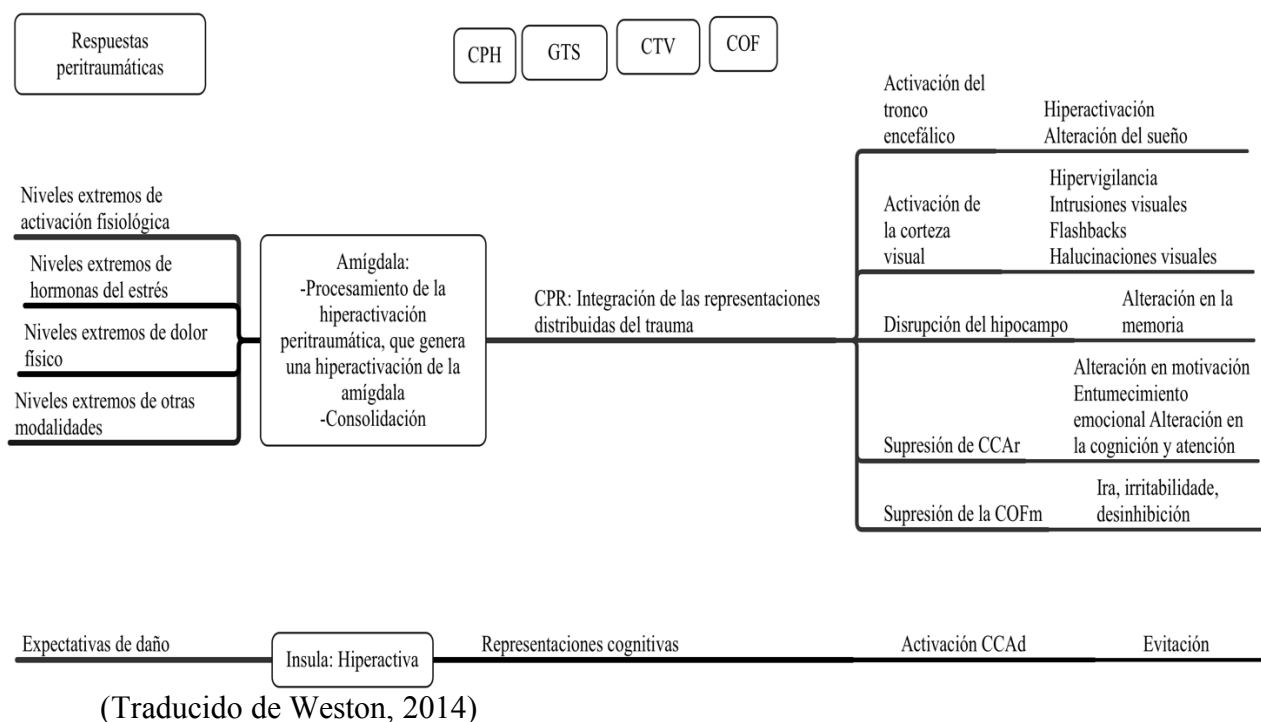
Otro estudio comparó por medio de fRM y a través de estímulos temidos, agradables y desagradables los niveles de actividad de ínsula y amígdala; se encontró que la mayor activación de la subregión insular era específica del miedo, mientras que la activación de la amígdala era común a múltiples emociones (Wendt, Lotze, Weike, Hosten, & Hamm, 2008).

En cuanto a la evitación, se ha demostrado que la CCAd es la que media dicha conducta en el TEPT (Hayes et al., 2012). Además, la CCAd media la evitación y otras conductas relacionadas con el dolor. Tanto las representaciones de la CCAd y AMC probablemente respalden la evitación del comportamiento en múltiples estados. Estas representaciones también pueden apoyar la evitación cognitiva, dada la participación de estas regiones en el procesamiento cognitivo, la participación anterior de la AMC en aspectos

abstractos de la conducta y las interconexiones de ambas regiones con la CPF lateral (Shackman et al., 2011).

La implicación de los diversos circuitos es importante para identificar los procesos asociados con el desarrollo del TEPT, según la teorización del modelo hiperactivo de Weston (2014) La representación gráfica del mismo, sería como se representa en la Figura 1.

**Figura 1. Esquema del modelo biológico del TEPT**



### 2.2.1.2 Sobremodulación emocional

Se ha propuesto un modelo neurobiológico en el que el subtipo disociativo refleja una forma distinta de desregulación emocional respecto al tipo hiperactivo, el cual implica la inhibición prefrontal de las regiones límbicas, incluida la amígdala (Lanius, Brand,



Vermetten, Frewen, & Spiegel, 2012). Esta sobremodulación emocional, proporciona un medio de escape de las experiencias traumáticas y el contenido emocional de los recuerdos a través de la despersonalización y desrealización (Hopper et al., 2007). Esto difiere del subtipo más común de reexperimentación / hiperactividad de TEPT. Se ha evidenciado que durante la despersonalización y desrealización no se observa un aumento concomitante en la respuesta psicofisiológica. En cuanto al recuerdo de la memoria traumática se observa activación en las regiones en la modulación de la excitación y la regulación emocional, incluyendo la CCAr rostral y la CPFm (M. J. Friedman et al., 2014). Los hallazgos de una mayor respuesta de la corteza prefrontal medial durante los estados de despersonalización y desrealización pueden reflejar la inhibición prefrontal medial de la amígdala y otras actividades límbicas (M. J. Friedman et al., 2014). Así mismo las respuestas disociativas al recuerdo de la memoria traumática se correlacionaron negativamente con la respuesta de la ínsula anterior derecha; también se correlacionó positivamente con la respuesta en la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada anterior dorsal (M. J. Friedman et al., 2014). Se ha sugerido que la disociación implica hiperinhibición de las regiones límbicas en respuesta a niveles extremos de excitación que parece ser más evidente durante el procesamiento consciente del miedo. En un estudio de (Klimova, Bryant, Williams, & Felmingham (2013), se observó mediante la utilización de potenciales relacionados con eventos, que los individuos con TEPT y altos niveles de disociación mostraron un aumento de las respuestas corticales preconscientes a los estímulos emocionales identificados como de felicidad y/o enojo; además, se observaron reducciones específicas en la reactividad cortical a las expresiones faciales felices en componentes conscientes específicos del rostro en este grupo de pacientes. Los últimos resultados proporcionan más evidencia de la relación entre la

reactividad cortical y la sintomatología disociativa; lo que se traduce en un mecanismo regulatorio evitativo ante la presentación de estímulos emocionales significativamente excitadores.

### **2.2.2 Modelo conductual**

El condicionamiento clásico del miedo ha sido clave para el estudio de los mecanismos básicos del desarrollo y la pérdida del miedo que ocurren tanto en condiciones normales como patológicas, incluida la integración del miedo con el entorno de aprendizaje. Cada una de estas etapas tiene una aplicabilidad importante al TEPT (Johnson et al., 2012). La pre exposición a estímulos tanto contextuales como con claves de estímulos (habituaación), reduce el desarrollo del miedo a través del proceso de inhibición latente.

Así mismo, se ha documentado que el número y las relaciones de contingencia relacionadas con el condicionamiento de segundo orden, determinan el nivel de fuerza de la memoria del miedo (Bauer, LeDoux, & Nader, 2001). La fuerza de la memoria es importante en el TEPT, ya que este proceso se asocia a una interferencia en la extinción (Norrholm et al., 2011). La extinción, es una re categorización de la memoria inicial, que debilita la reacción asociada a ésta con la repetición del estímulo condicionado en ausencia del estímulo incondicionado. (Johnson et al., 2012). Otro aspecto clave es la re consolidación de la memoria del miedo, la cual se da posterior a la evocación del recuerdo. Al recordar, la memoria es consolidada nuevamente por el mismo proceso celular involucrado en la consolidación original (Johnson et al., 2012). Así mismo el condicionamiento contextual proporciona información importante sobre aspectos del aprendizaje relacionados con la

actividad en el hipocampo y la amígdala; ambos implicados en el TEPT (Johnson et al., 2012).

Desde la perspectiva conductual, la clínica del TEPT se deriva en gran medida del aprendizaje desadaptativo dado en el momento del encuentro traumático y el tiempo posterior al mismo. Por medio de condicionamiento asociativo, se da el condicionamiento de segundo orden, que elicitó respuestas físicas, cognitivas, emocionales, fisiológicas, que se mantienen después de ocurrido el episodio traumático. (Lissek & van Meurs, 2015). Este proceso de condicionamiento contribuye al grupo de síntomas relacionados con la reexperimentación y la evitación, que normalmente se evocan ante la exposición a un estímulo que asemejen aspectos relacionados con el trauma, pero que en realidad no indican daño inminente (Lissek & van Meurs, 2015).

En el TEPT, se ha observado una resistencia a la extinción que se asocia con la codificación de una nueva experiencia de aprendizaje con el estímulo condicionado que compite por la activación con la experiencia condicionada inicial (Lissek & van Meurs, 2015). Desde esta perspectiva de la teoría de la competencia, se ha planteado que la resistencia a la extinción en el TEPT se deriva de un déficit de esta y otras formas de aprendizaje inhibitorio del miedo (Jovanovic & Ressler, 2010). A su vez, se ha propuesto que otro proceso asociado a esta resistencia está relacionado con déficits en aprendizaje asociativo que conllevan a un estado de ansiedad contextual sostenida; en estudios relacionados en personas con TEPT, se ha observado que durante la experiencia traumática, este déficit impide que las personas identifiquen elementos ambientales predictores de peligro o alarma; por lo que no reconocen ambientes seguros, generando un estado crónico de hipervigilancia (Lissek & van Meurs, 2015).

Grillon & Baas (2003) identificaron un patrón de resultados en múltiples estudios en los que se encuentran mayores magnitudes de sobresalto en el TEPT en contextos experimentales aversivos, lo que sugiere una mayor sensibilidad a la ansiedad contextual. Otro procedimiento relacionado con la resistencia a la extinción es el aprendizaje bifactorial, en donde el condicionamiento clásico del miedo conlleva a un procedimiento posterior de evitación, por medio de reforzamiento negativo; interfiriendo en la exposición al estímulo aversivo condicionado (Lissek & van Meurs, 2015).

En cuanto a la respuesta sintomática con relación en estímulos no aversivos en TEPT, se ha identificado que la generalización tiene un rol primordial; ésta se deriva de la proliferación indebida de señales de trauma en el entorno del individuo. La generalización da como resultado la propagación de reacciones traumáticas a estímulos que se asemejan al estímulo condicionado, pero que no son aversivos en sí mismos. Esta proliferación de señales de trauma puede ser una disposición subyacente hacia umbrales reducidos para la reactividad de la amenaza, lo que resulta en menos información de peligro; es decir, menos parecido con el estímulo condicionado, requerida para la activación del circuito del miedo en personas con TEPT (Lissek & van Meurs, 2015).

Clínicamente, el vínculo entre el TEPT y la generalización excesiva establece un enfoque terapéutico en los estímulos que se asemejan a las características del encuentro traumático, además de las características reales del encuentro (Johnson et al., 2012).

Se ha vinculado la alteración en la inhibición de la respuesta al miedo como predictor y parte de la génesis clínica del TEPT, la cual se da en presencia de señales de seguridad. Se plantea que los mecanismos no asociativos generan aumentos o resistencia a la disminución

en la reactividad del miedo a estímulos nuevos, intensos o relevantes para el miedo (Lissek & van Meurs, 2015).

En el contexto de la respuesta traumática, la habituación se refiere a la disminución de las respuestas conductuales, autonómicas, neuronales a estímulos incondicionados del miedo que se presentan repetidamente. El fracaso de este tipo de habituación se propone como eje central de los síntomas del TEPT relacionados con la hiperactividad. Además, la incapacidad de filtrar estos estímulos sensoriales recurrentes probablemente compromete la concentración agotando los recursos de atención que de otro modo estarían disponibles para procesar eventos de estímulo más relevantes (Lissek & van Meurs, 2015).

La sensibilización se refiere al aumento de las respuestas relacionadas a estímulos incondicionados, se ha planteado que ésta surge de un sistema relacionado al miedo que se torna hiperexcitable, por medio de activaciones previas (Lissek & van Meurs, 2015).

### **2.2.3 Neurocognición en el TEPT**

Actualmente se destaca el papel clave que juega el funcionamiento cognitivo tanto en el desarrollo como en el mantenimiento y/o exacerbación de los síntomas del TEPT (Aupperle, Melrose, Stein, & Paulus, 2012). Varias revisiones y metanálisis han evidenciado cómo el TEPT se relaciona con la función neuropsicológica, proporcionando evidencia respecto a la disminución del desempeño dentro de los dominios de aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo (Scott et al., 2015)

### 2.2.3.1 Memoria

Los estudios individuales y los metanálisis apoyan la existencia de disfunción de la memoria en el TEPT, que es más robusto para la información y para la codificación inicial, así como para la información de recuperación (Scott et al., 2015).

El hipocampo es una región de nivel superior, su función es integrar representaciones complejas provenientes de regiones anteriores con representaciones espacio-temporales, para generar la memoria episódica (Weston, 2014).

Según la teoría de la consolidación a nivel de sistemas, la reorganización de los rastros de la memoria se realiza mediante la transferencia gradual de información desde los enlaces hipocampal-corticales; después de la codificación en las conexiones cortico-corticales, dándose así una categorización y conceptualización de manera efectiva del episodio mnemónico (Frankland & Bontempi, 2005). A nivel neuronal, esta transferencia se logra a través de un proceso llamado repetición durante el cual los mismos patrones de activación hipocampal-cortical que representan la memoria almacenada durante el estado despierto se reproducen en la corteza durante el sueño (van Marle, 2015).

En cuanto a la memoria emocional, las teorías actuales sugieren que la consolidación de la memoria sirve además para preservar y consolidar el aspecto declarativo y fáctico de ésta y a su vez despojarla de su carga afectiva (Walker & van der Helm, 2009). Se cree que este desacoplamiento progresivo de la emoción y la memoria se ve facilitado por hormonas y neurotransmisores relacionados con el estrés como el cortisol y la norepinefrina que actúan a nivel de la amígdala, modulando así la transferencia hipocampal-cortical (van Marle, 2015). Se ha evidenciado que la amígdala influye en la actividad del hipocampo, vía proyecciones directas e indirectas, así como vía la corteza entorrinal. Funcionalmente la amígdala mejora

el proceso de consolidación emocional hipocampal. La amígdala junto con el hipocampo participa en la recolección de las memorias estímulo dependientes, así como de las que no han sido condicionadas. (Weston, 2014).

En el caso de la memoria traumática como en el TEPT, el proceso de consolidación de la memoria parece fallar. El rastro de la memoria traumática permanece ubicado principalmente en las áreas subcorticales y perceptivas primarias, dejándolo estrechamente acoplado a sus marcadores autónomos y perceptuales y sin la integración adecuada en las redes de memoria cortical autobiográfica (van Marle, 2015). La exposición a un desencadenante de trauma posteriormente da como resultado un rastro de memoria recuperado únicamente involuntariamente, difícil de verbalizar fragmentado en el tiempo y que consiste en la mayor parte de la información sensorial primaria que está vinculada a los síntomas fisiológicos del miedo (Brewin, 2011). Debido a la falta de contexto autobiográfico, la memoria se revive como si estuviese sucediendo en el presente; por lo tanto, la incapacidad para consolidar adecuadamente y desacoplar emocionalmente los recuerdos potencialmente traumáticos puede formar la base neuronal de los síntomas clave del TEPT (van Marle, 2015). La reducción de los síntomas del TEPT se logra mediante la transferencia exitosa a circuitos de memoria corticales preexistentes. El aprendizaje de la extinción puede usarse para actualizar la memoria original (Monfils, Cowansage, Klann, & Ledoux, 2009).

### **2.2.3.2 Atención, memoria de trabajo y función ejecutiva**

Se ha reportado alteración en el funcionamiento con relación a la atención básica, atención sostenida y las tareas de memoria de trabajo en el TEPT, particularmente para las tareas que involucran estímulos verbales (Polak, Witteveen, Reitsma, & Olf, 2012).

En cuanto la atención sostenida en el TEPT, se ha documentado un aumento de los errores de comisión; es decir, responder incorrectamente a los estímulos distractores, lo que sugiere dificultades con la inhibición de la respuesta (Falconer et al., 2008). Además, el TEPT se asocia con un aumento de las intrusiones durante las pruebas de memoria verbal, lo que proporciona más evidencia de disfunción inhibitoria (Leskin & White, 2007).

Se han realizado estudios de neuroimagen utilizando tareas relacionadas con la atención o el funcionamiento ejecutivo; principalmente tareas de atención sostenida, inhibición o interferencia de la respuesta y memoria de trabajo; documentándose que el TEPT está relacionado con la disfunción en el reclutamiento de la CPF (Aupperle et al., 2016).

### **2.2.3.3 Velocidad de procesamiento**

La velocidad de procesamiento de la información está relacionada con la activación prefrontal, específicamente la circunvolución frontal inferior (Scott et al., 2015). Si bien los mecanismos específicos relacionados con los déficits de velocidad de procesamiento en el TEPT siguen sin estar claros; se ha observado que las reducciones en los recursos cognitivos debido al procesamiento emocional concurrente, hipervigilancia o disminución del sueño, podrían reducir la atención a los estímulos relevantes y la tarea en cuestión, lo que influye en la velocidad de procesamiento (Scott et al., 2015). Las alteraciones en el procesamiento de recompensas también podrían contribuir a una disminución de la motivación, lo que influye



en la velocidad de procesamiento en todas las tareas. Si bien existe evidencia de déficits en el aprendizaje por reforzamiento y disminución de las respuestas estriatales a la recompensa en el TEPT, aún no se ha investigado si estos efectos se relacionan con el desempeño neuropsicológico (Sailer et al., 2008).

En la siguiente tabla, se resumen los procesos neurocognitivos implicados en el TEPT.

**Tabla 1 Procesos neurocognitivos implicados en el TEPT**

Dominio cognitivo	Resumen de los hallazgos neurofisiológicos	Regiones cerebrales implicadas
Aprendizaje y memoria	Mayor disfunción respecto a la información verbal; así como para la codificación y recuperación iniciales en lugar de la memoria tardía	Disminución del volumen del hipocampo, disfunción en el hipocampo. Disfunción en la CPF
Atención	Disminución del rendimiento para la atención básica y sostenida, particularmente para información verbal	Disfunción de la CPF
Memoria de trabajo	Disminución del rendimiento de la memoria de trabajo, particularmente para información verbal	Disfunción de la CPF

Función ejecutiva	Déficits en la inhibición de la respuesta, deterioro en el cambio de atención acelerado.	Disfunción de la CPF
Velocidad de procesamiento	Velocidad de procesamiento de la información deficiente.	Giro frontal inferior

#### 2.2.4 Teoría del procesamiento emocional

La teoría del procesamiento emocional fue propuesta por Foa & Kozak (1986). Se plantea que el miedo es una estructura conformada por información acerca de situaciones y las respuestas verbales, conductuales y fisiológicas asociadas. Esta estructura del miedo es considerada un programa para escapar o evitar el peligro. Se caracterizan por contener elementos de respuesta extremos, difíciles de modificar, por la formación de asociaciones entre estímulos que no representan en forma realista las relaciones con el mundo y asociaciones entre estímulos no peligrosos, así como respuestas de evitación y escape (Foa, Huppert, & Cahill, 2006). La persistencia de estas asociaciones disfuncionales entre los elementos de dicha estructura es el resultado del uso de estrategias cognitivas y conductuales de evitación, que interfieren con el procesamiento de la información (Foa et al., 2006). Según esta teoría, las personas que desarrollan un TEPT se caracterizan por una visión extremadamente negativa acerca de sí mismo, sentimientos de autoreproche, y una percepción del mundo como un lugar extremadamente peligroso (Foa, Hembree, & Rothbaum, 2007). Esta forma de pensar puede encontrarse influenciada por factores previos al trauma como experiencias traumáticas previas, o la presencia de un trastorno comórbido. A su vez, después de ocurrido el trauma el desarrollo de interpretaciones negativas acerca de

los propios síntomas postraumáticos puede reforzar el pensamiento de ser vulnerable, ser incapaz de lidiar con las consecuencias del trauma, así como las interpretaciones negativas de las reacciones del entorno pueden reforzar la desconfianza en los demás (Foa et al., 2006). Por lo tanto, los estímulos condicionados al evento traumático, las variables disposicionales y las creencias negativas postraumáticas interactúan para reforzar estos esquemas negativos sobre sí mismo y el mundo. Asimismo, estas creencias negativas favorecen la evitación de recuerdos, lugares o personas dificultando la recuperación. En consecuencia, un tratamiento para el TEPT debe focalizarse en los dos factores que mantienen los síntomas: la evitación cognitiva, emocional y conductual; y los esquemas negativos sobre sí mismo y el mundo (Foa et al., 2007). Para modificar la red de asociaciones disfuncionales y estos esquemas se considera que es necesaria:

1. la activación de la estructura del miedo
2. la incorporación de información incompatible con los elementos patológicos de dicha estructura.

EL objetivo de estos procesos es lograr los procedimientos de inhibición, habituación y extinción.

### **2.2.5 Tratamientos basados en la evidencia para el TEPT**

Hamblen et al (2019) realizaron una revisión de cinco guías de tratamiento para el TEPT, incluyendo las de la APA; VA/DoD, Phoenix Australia, NICE e ISTSS; compararon su metodología, así como el nivel de recomendaciones, proporcionando los puntos coincidentes y disidentes de dichas guías. Evidenciaron que en tres de cada cinco guías clínicas recomiendan ofrecer psicoterapias centradas en el trauma sobre las farmacoterapias

(NICE, Phoenix de Australia y VA / DoD). Por su parte las dos guías que no tienen recomendaciones de priorización de tratamientos (APA e ISTSS) calificaron de evidencia más fuerte a los tratamientos centrados en el trauma respecto al uso de medicamentos. Respecto a las psicoterapias como tal, las cinco guías revisadas recomiendan las terapias centradas en el trauma, principalmente: TEP, TPC y TCC centrada en el trauma. Cuatro de las cinco guías también dieron a la EMDR una fuerte recomendación; a excepción de la APA, que le dio una calificación moderada. En cuanto a las recomendaciones farmacológicas, la APA, el ISTSS y VA/DOD apoyan el uso de sertralina, paroxetina, fluoxetina y venlafaxina; siendo una recomendación de fuerte a moderada. Las guías australianas recomiendan el uso de IRSS; por su parte la guía NICE recomienda IRSS y venlafaxina como primera línea. Solamente dos guías recomendaron segunda línea medicamentosa, la guía de VA/DoD que incluye nefazodona, imipramina y felnezina; la guía NICE recomienda el uso de antipsicóticos atípicos, estos en adición a la psicoterapia y solo si hay síntomas incapacitantes o poca respuesta a otras terapias.

Por otro lado Watkins et al. (2018), realizaron una comparación entre las guías de la APA y la de VA/DoD. Se reportó que el panel de la APA consideró cuatro factores en sus recomendaciones: (1) fuerza general de la evidencia para el tratamiento; (2) balance entre beneficios versus daños ; (3) valores y preferencias de tratamiento del paciente; y (4) la aplicabilidad de la evidencia a varias poblaciones. Por su parte la directriz de VA/DoD utilizó el sistema GRADE para evaluar la calidad de la base de evidencia y asignar una calificación para la solidez de cada recomendación. Este sistema utiliza cuatro dominios para evaluar la solidez de cada recomendación: (1) equilibrio de resultados deseables e indeseables; (2) confianza en la calidad de la evidencia; (3) valores y preferencias del paciente o terapeuta y

(4) otras implicaciones según corresponda (por ejemplo, uso de recursos, equidad, aceptabilidad, viabilidad, consideraciones de subgrupos). Las recomendaciones de estos dos conjuntos de directrices fueron en su mayoría correspondientes. Ambas pautas recomendaron enfáticamente el uso de PE, TPC y TCC centrada en el trauma para el abordaje del TEPT.

En cuanto a las terapias centradas en el trauma, algunos programas terapéuticos se centran en la exposición in vivo a los estímulos amenazantes, mientras que otros se concentran en la reevaluación del evento sin requerir una confrontación directa con los estímulos relacionados al trauma (Schnyder et al., 2015). Respecto a las estrategias para el procesamiento de la memoria traumática, algunas terapias promueven el recuento del evento a través de la verbalización, otros prescriben un proceso de narrativa escrito, y otras incluyen la reexperimentación del trauma a nivel imaginario ya sea de forma continua o intermitente sin la verbalización respectiva (Schnyder et al., 2015).

### **3. DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

#### **3.1 Justificación**

El conocimiento respecto a los mecanismos involucrados en la mejoría clínica ha sido uno de los puntos clave para la continua mejoría del abordaje del TEPT, tanto a nivel de síntomas nucleares como de las repercusiones neurocognitivas y sociales con las que se relaciona. Por lo que es de suma importancia y relevancia conocer cuáles son los mecanismos activos del tratamiento de primera línea para este trastorno y cuáles de ellos comparten las diversas terapias centradas en el trauma, con el fin de brindar un tratamiento individualizado, enfocado en la mejoría global de los consultantes y que sea accesible dentro del sistema de salud.

#### **3.2 Delimitación y formulación del problema de investigación**

Los mecanismos activos, según el correlato neurofuncional y conductual implicados en las terapias basadas en la evidencia para el tratamiento del Trastorno de Estrés Post Traumático (TEPT)

#### **3.3 Objetivo general**

Proponer el abordaje psicoterapéutico y farmacológico más efectivo para el manejo del TEPT.

### **3.4 Objetivos específicos**

1. Describir la correlación entre los circuitos neurofuncionales y los procesos conductuales implicados en el tratamiento del TEPT.
2. Revisar la evidencia que respalda la teoría de procesamiento emocional
3. Identificar la relación entre el tratamiento centrado en el trauma y los procesos neurocognitivos
4. Comparar de efectividad entre los tratamientos psicoterapéuticos versus los farmacoterapéuticos
5. Revisar los mecanismos activos que comparten las psicoterapias validadas para el TEPT

#### **4. DISEÑO METODOLÓGICO: MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente trabajo consiste en una revisión y análisis de carácter comparativo entre los tratamientos, principalmente psicoterapéuticos para el TEPT, respecto a su relación con el correlato neurofuncional y los componentes activos, según los procesos básicos.

Asimismo, el análisis es cualitativo ya que es observacional.

La literatura se revisó a través de las plataformas y bases digitales PubMed, ResearchGate, Google Académico, SIBDI (UCR) y Science Direct.

Se realizó una revisión sistemática, de metanálisis, estudios randomizados y no randomizados, estudios controlados aleatorios, así como guías clínicas internacionales. Se seleccionaron aquellos que analizaran los componentes descritos en las terapias centradas en el trauma, la comparación con farmacoterapia y la relación con las estructuras cerebrales implicadas en el TEPT.



## 5. ANÁLISIS Y RESULTADOS

### 5.1 Correlación entre los circuitos neurofuncionales y los procesos conductuales implicados en el tratamiento psicoterapéutico del TEPT

Malejko et al (2017), realizaron una revisión donde se documentó que la mejoría de los síntomas clínicos en TEPT al aplicar tratamiento psicoterapéutico (TCC; EP; EMDR) fue acompañada de reducciones de la señal de activación antes y después del tratamiento en la ínsula y amígdala; así como mejoría en la señalización en el CCAd, hipocampo, CPF y CCAr.

En cuanto a la amígdala específicamente, se identificó que una alta activación de esta antes del tratamiento se asoció con la falta de respuesta al mismo. Además, la disminución antes y después de la señal en la ínsula se asoció con una mejoría de los síntomas y se demostró que el aumento de dicha actividad de la ínsula antes del tratamiento estaba relacionado con la resistencia al tratamiento. Se demostró a su vez, que la actividad elevada de CCAd antes del tratamiento estaba relacionada con el éxito del tratamiento posterior y fue un predictor positivo de la respuesta al mismo (Malejko et al., 2017).

Específicamente, los tratamientos de exposición pueden enfocarse en reducir la reactividad del miedo tanto a los estímulos asociados con el trauma como a los estímulos que se aproximan a los asociados con el trauma (Lissek & van Meurs, 2015).

La alteración en la inhibición del miedo se ha observado en fRM, donde se identifica un enlace entre la falta de retención de extinción y las alteraciones en inhibición del miedo y una hipoactividad de la CPFm (van Marle, 2015).

La ansiedad evocada por el trauma sensibiliza el circuito del miedo a través de una activación parcial de la amígdala (kindling), dejándola hiperreactiva a futuros encuentros traumáticos y confiriendo riesgo de TEPT ante la exposición a trauma posterior. De acuerdo

con esta idea, hay hallazgos que demuestran una mayor incidencia de TEPT entre aquellos con antecedentes previos de exposición al trauma. El modelo kindling de la amígdala predeciría una mayor sensibilización relacionada con el trauma del circuito del miedo en el TEPT, dejando el circuito hiperexcitable a la amenaza y culminando en un sobresalto más fuerte potenciado por el miedo a las señales de peligro tanto contextuales como discretas (Lissek & van Meurs, 2015).

Respecto a la ínsula, se documentó que el éxito del tratamiento psicoterapéutico se asoció con la disminución antes y después de la actividad de la ínsula, especialmente en las partes anteriores; estos cambios podrían relacionarse con intervenciones que fortalecen el control cognitivo y modulan la atención; así como la habituación a los estímulos aversivos como resultado del procedimiento de exposición (Malejko et al., 2017). Así mismo se encontró un aumento de la actividad del hipocampo antes y después del tratamiento; lo cual se ha correlacionado con una mejoría en los procesos de consolidación y memoria a corto y largo plazo, una mejor codificación y reconocimiento de la memoria episódica, así como una mejor evaluación de las experiencias. Además, el aumento de la actividad del hipocampo podría apuntar hacia una mejor identificación de contextos seguros, un mejor aprendizaje y una alteración de los recuerdos existentes. La habituación y la exposición como parte integral de la mayoría de los tratamientos aplicados pueden estar vinculados a estos cambios observados (Malejko et al., 2017).

Por su parte la actividad alterada en la CCA después de la psicoterapia se ha interpretado como un correlato de una mejor monitorización de conflictos y regulación emocional. A su vez, el aumento de la activación de la CPFdl en el contexto de respuesta a psicoterapia podría representar un correlato del control recién adquirido de los recuerdos no

deseados (Johnson et al., 2012), esto asociado al procedimiento de extinción, que como se mencionó de previo no se trata de olvido del estímulo, sino de un nuevo aprendizaje.

Con respecto a las redes cerebrales involucradas, no hubo diferencias obvias entre la TCC, EP o EMDR, lo que evidencia que los cambios en las redes cerebrales difícilmente pueden estar relacionados con distintos tipos de terapia, sino más bien con elementos como la habituación, el aprendizaje inhibitorio, el control cognitivo o la dirección de la atención (Malejko et al., 2017).

En cuanto a la implicación en el ciclo del sueño, se ha observado que en sujetos de control sanos, el sueño REM disminuye la reactividad de la amígdala a los estímulos emocionales y fortalece la conectividad funcional de CPFvm, lo que sugiere que la extinción y el aprendizaje de la seguridad son procesos vinculados con el sueño REM (Walker & van der Helm, 2009). Además de esta área funcional, se ha evidenciado que el sueño REM promueve la neurogénesis en el hipocampo y la privación de sueño inhibe este proceso, el cual es crucial para la consolidación de la memoria, por lo que la fragmentación del sueño REM puede contribuir a alteraciones en la discriminación entre señales peligrosas y seguras (Straus, Drummond, Risbrough, & Norman 2018). Por otra parte, el condicionamiento del miedo implica la activación de las neuronas adrenérgicas en el locus coeruleus, resultando en un aumento de secreción de norepinefrina y liberación del factor de liberación corticotropina; lo que a su vez puede fragmentar el sueño REM y puede provocar síntomas de TEPT durante la noche, como lo son las pesadillas. El sueño REM fragmentado interfiere posteriormente con procesos de extinción, por lo que las respuestas condicionadas a las señales de trauma se perpetúan a largo plazo a través de la reexperimentación de los síntomas del TEPT. (Straus, Drummond, Risbrough, & Norman 2018).

En un estudio realizado por Marshall et al (2014), donde se monitorizó el sueño la noche previa al inicio de una sesión de exposición, se observó que un sueño REM más consolidado se asoció con una mejor discriminación estímulos condicionados y no condicionados al principio de la sesión. (Straus, Drummond, Risbrough, & Norman (2018) plantean que los déficits en extinción se asocian con más fragmentación del sueño REM, generándose deficiencias en la discriminación entre estímulos amenazantes y señales de seguridad.

Los hallazgos descritos previamente, evidencian la estrecha correlación entre los modelos conductuales y biológicos implicados en el TEPT. Su integración forma parte fundamental del diagnóstico, abordaje y pronóstico del mismo.

## **5.2 Evidencia de los mecanismos propuestos por la teoría del procesamiento emocional**

El compromiso emocional se conceptualiza como la activación de angustia, miedo o ansiedad durante las técnicas de exposición; en la TEP, este proceso se observa durante la exposición imaginaria y en vivo, dentro y fuera de la sesión. Según la TPE, se requiere un compromiso emocional para activar la estructura del miedo, que a su vez permite la modificación e integración de nueva información (Foa et al., 2006). Según la evidencia reportada, se identificó que el compromiso emocional durante las técnicas de exposición imaginaria en sesión no es necesario para reducir los síntomas (Cooper, Clifton, & Feeny, 2017); es decir puede no haber una activación de las emociones, por múltiples factores, sin que esto influya en el impacto que tendrá el proceso psicoterapéutico tendrá impacto en éstas de igual manera; como se ha observado en el subtipo disociativo.

En cuanto al proceso de habituación, se han realizado diversos estudios donde se compara la asociación entre la habituación entre sesiones y/o dentro de sesiones y la mejoría sintomática posterior. En la revisión realizada por Cooper et al (2017), se documenta que no hay datos que apoyen como parte de los mecanismos activos de la TEP, la habituación durante la sesión; pero sí hay evidencia de que el proceso de habituación entre sesiones, se asocia con resultados superiores en la TEP o tratamientos similares para el TEPT. Doce estudios han identificado al proceso de habituación entre sesiones como un predictor de resultados superiores en muestras variadas en tipo trauma y características demográficas. Los pacientes con cambios fiables en el SUDS tenían menos síntomas de TEPT y de depresión y, en general, un funcionamiento superior después del tratamiento (Cooper et al., 2017).

En cuanto al proceso narrativo, hay poca evidencia de que la reorganización narrativa del trauma sea un mecanismo central de la TEP. El procesamiento de la exposición post-imaginaria en la TEP puede llevar a que el consultante incorpore la retroalimentación en la estructura narrativa. Además, la organización narrativa puede ser simplemente un subproducto de ciertos procedimientos de tratamiento, o la de recuperación del TEPT en general (Powers, Halpern, Ferenschak, Gillihan, & Foa, 2010).

Las creencias son valoraciones y actitudes conscientemente accesibles, tales como opiniones y juicios negativos sobre uno mismo, habilidades y futuro, expectativas de daño y percepciones de control (Foa et al., 2007). Estos son procesos conceptuales de orden superior vinculados al aprendizaje basado en reglas. Los procesos de aprendizaje reflejan aspectos del condicionamiento clásico, incluidos los cambios en las expectativas y los vínculos entre estímulos y respuestas. Los procesos de aprendizaje inhibitorio subyacerían al desarrollo de una asociación competitiva, alternativa y neutral entre el estímulo y respuesta. Según la teoría

del procesamiento emocional, los pacientes no necesitan ser conscientes del aprendizaje proposicional y los cambios en la estructura del miedo, para la TPE los procesos asociativos subyacen o promueven los cambios de creencias. (Kichic & D'Alessio, 2016). La TPE enfatiza que estas creencias negativas mantienen el TEPT, además de mantener conductas de evitación; asimismo postula que las reducciones en estas creencias subyacen a la recuperación exitosa del TEPT (Kichic & D'Alessio, 2016). Los procesos de cambio de creencias negativos relacionados con el trauma tienen una fuerte evidencia como mecanismos de la TEP. Cooper, Clifton, & Feeny (2017) revisaron ocho estudios donde se evidenció una relación predictiva con el cambio en las creencias y la mejoría sintomática del TEPT.

Respecto al aprendizaje inhibitorio, no hay duda de que la base de investigación teórica y traslacional integral para el aprendizaje inhibitorio es un caso sólido para su importante papel en la TEP (Cooper, Clifton, & Feeny 2017).

### **5.3 Correlación del tratamiento centrado en el trauma y los procesos neurocognitivos**

Como señalado en las implicaciones neurofuncionales del TEPT, las personas con dicho diagnóstico tienen déficits neurocognitivos en la memoria verbal y el funcionamiento ejecutivo. Se ha planteado si dichas alteraciones son modificables con tratamiento y qué variables influyen en el mismo. En un estudio realizado por Nijdam, Martens, Reitsma, Gersons, & Olff (2018) se examinó si la memoria y el funcionamiento ejecutivo cambiaron durante el curso del tratamiento y qué variables clínicas se asociaron con el cambio. Para ello se administraron evaluaciones neuropsicológicas al inicio y al final de un ensayo controlado aleatorio. Las pruebas neuropsicológicas aplicadas fueron la prueba de aprendizaje verbal

de California, la prueba de memoria conductual de Rivermead, la prueba de palabras en color de Stroop y la prueba de creación de senderos. Se comparó a su vez los cambios neurocognitivos en pacientes en tratamiento concurrente con ISRS versus pacientes que recibieron solamente psicoterapia; además se analizó si los pacientes con TDM comórbido mostraban cambios neuropsicológicos diferentes en comparación con aquellas personas sin esta comorbilidad. Al finalizar el ensayo se documentó que el funcionamiento neuropsicológico mejora en el transcurso de la psicoterapia centrada en el trauma, con mejoras significativas en el aprendizaje verbal y la memoria, así como en la velocidad de procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo. Los pacientes con TDM comórbido mostraron una mejora similar en la mayoría de las tareas neurocognitivas que los pacientes con TEPT solo, pero mejoraron más en las tareas de interferencia. No surgieron diferencias significativas entre las condiciones de tratamiento. No hubo pruebas de diferencias en cuanto a mejoría entre pacientes que tomaban y no tomaban ISRS.

En otros estudios, se ha observado que el funcionamiento cognitivo antes del trauma puede aumentar el riesgo de desarrollar un TEPT y puede exacerbarse aún más por la experiencia del trauma (Aupperle et al., 2012). Además se ha documentado que los síntomas cognitivos son un factor de riesgo de una respuesta más deficiente a las intervenciones estándar para el TEPT, esto tomando en cuenta que si la memoria verbal es disfuncional al comienzo del tratamiento, se plantea la hipótesis de que los recuerdos traumáticos no se pueden reconsolidar con tanta eficacia y que la reexperimentación puede no disminuir los síntomas lo suficiente (Nijdam, De Vries, Gersons, & Olf, 2015). Se ha informado que las terapias enfocadas en el trauma impactan la actividad en la CPF; la cual como se mencionó previamente está implicada en la regulación de la activación de la amígdala; así como en los

procesos asociados al condicionamiento / extinción del miedo y los procesos de reevaluación cognitiva (Zantvoord, Diehle, & Lindauer, 2013). Debido a que el PFC también guía la memoria de trabajo, la atención y el funcionamiento ejecutivo, es lógico pensar que la psicoterapia que impacta efectivamente estos circuitos cerebrales también impacta el rendimiento neuropsicológico objetivo.

A su vez, hay evidencia que respalda que la intervención en los procesos cognitivos es prometedor como enfoque de tratamiento alternativo para el TEPT (Callinan, Johnson, & Wells, 2014). Es importante destacar que los estudios de TEPT que utilizaron entrenamiento computarizado para mejorar el control atencional y cognitivo encontraron que también redujeron los síntomas centrales (Bomyea, Stein, & Lang, 2015).

Las psicoterapias enfocadas en el trauma para mejoradas con entrenamiento cognitivo también parecen ser eficaces para reducir los síntomas clínicos y cognitivos. La combinación TCC centrada en el trauma y la modificación del sesgo cognitivo dio como resultado una mayor reducción del TEPT y los síntomas de ansiedad después del tratamiento en comparación con una condición de control (Kuckertz et al., 2014) y la integración de los principios de rehabilitación cognitiva en la TPC mejoró tanto los síntomas del TEPT como el funcionamiento cognitivo (Jak et al., 2015).

Ahora bien, el uso de programas de entrenamiento cognitivo como tratamientos independientes o combinados con terapias centradas en el trauma para el TEPT, requiere de más ensayos clínicos prospectivos para determinar la profundidad y amplitud del cambio de síntomas.



#### **5.4 Comparación entre la efectividad del tratamiento psicoterapéutico versus farmacológico**

Hay pocos estudios que comparen directamente la efectividad entre el tratamiento psicoterapéutico y farmacológico. Los realizados en su mayoría han sido entre TEPT y SER; por lo que se incluye en este apartado los hallazgos en estudios con solamente farmacoterapia, así como combinación entre ambos.

En un ensayo doblemente aleatorio realizado por Zoellner, Roy-Byrne, Mavissakalian, & Feeny (2019), se examinó la efectividad relativa de la TEP y la SER en el tratamiento del TEPT crónico. Los pacientes fueron primero asignados al azar a "elección" o "no elección" de EP o SER y se les dio un seguimiento a las 10 semanas de tratamiento agudo y 3, 6, 12 y 24 meses después del tratamiento. Respecto a los resultados, se reportaron mayores efectos adversos asociados a SER como dolor de cabeza, estreñimiento/diarrea, aumento de síntomas de TEPT; así como otros más graves como la asociación de ideación suicida durante el tratamiento con SER. En cuanto a la mejoría sintomática y pérdida del diagnóstico de TEPT, los pacientes que recibieron EP mostraron una mejoría significativamente mayor que aquellos que recibieron SER. La gravedad del TEPT auto informado, los síntomas ansiosos y depresivos, así como la discapacidad mostraron patrones similares de mantenimiento respecto a mejoría a lo largo del tiempo con ambos tratamientos, documentándose mejoría continua en el funcionamiento según las medidas obtenidas de la Escala de discapacidad de Sheehan desde el pos tratamiento hasta la evaluación de seguimiento de 24 meses y efectos diferenciales que favorecen el tratamiento con EP respecto a la SER. En general, los pacientes prefirieron la EP que (61%) a la sertralina (39%); se

observó que aquellos que tenían una educación universitaria tenían más probabilidades de preferir la EP (77%) que la SER (23%).

La edad, el sexo, el tipo de trauma, el tiempo transcurrido desde el trauma, la psicoterapia o farmacoterapia previa, o cualquier otra medida psicopatológica inicial no se asociaron significativamente con la preferencia. El recibir el tratamiento preferido, posterior a un proceso psicoeducativo, se asoció con resultados moderadamente mejores y una adherencia sustancialmente mejor. Según este ensayo, si bien ambos tratamientos fueron eficaces, hubo evidencia de una ventaja para la EP en cuanto a la magnitud del cambio, la probabilidad de perder el diagnóstico de TEPT y el estado de respuesta al final de la fase aguda de tratamiento, así como el seguimiento posterior.

A la hora de comparar entre los abordajes, es fundamental comprender qué factores influyen en la elección de tratamiento para el TEPT y cómo esos factores influyen en el curso del mismo. En un estudio no randomizado se analizó la elección terapéutica entre PE y SER en dos grupos de mujeres, uno sin historia de abuso y otro con historia de abuso y depresión concomitante. Se examinaron las preferencias de tratamiento para el TEPT crónico y la efectividad comparativa de SER y PE entre las mujeres que eligen su tratamiento. (Feeny, Zoellner, Mavissakalian, & Roy-Byrne, 2009). En los resultados obtenidos se documentó para ambos grupos de estudio, la preferencia de PE en comparación con SER, destacándose la preferencia de psicoterapia en el grupo de sobrevivientes a agresiones recientes. Por otro lado se observó que en mujeres con niveles más altos de psicopatología y comorbilidad prefirieron la farmacoterapia; en particular, las mujeres que optaron por la farmacoterapia también informaron tener menos probabilidades de estar empleadas a tiempo completo o con

educación universitaria, sugiriendo una asociación entre el nivel económico más bajo y la preferencia por la farmacoterapia (Feeny et al., 2009).

Se evidenció a su vez que tanto la SER como la EP produjeron efectos de medianos a grandes sobre la gravedad del TEPT a lo largo del tiempo, con evidencia de una ventaja de la EP en los análisis ajustados por propensión después del tratamiento. Entre las personas con TDM, la EP fue particularmente eficaz (Feeny et al., 2009).

Si bien la investigación de ensayos clínicos aleatorios de tratamientos de psicoterapia para pacientes con diagnóstico de TEPT ha demostrado que pueden ser más efectivos que los medicamentos, las estrategias farmacológicas en el manejo del TEPT siguen siendo relevantes. Es posible que los pacientes no estén dispuestos a revisar su trauma, una parte esencial de las psicoterapias más efectivas para el TEPT y, por lo tanto, es posible que no participen en la psicoterapia. Entre los pacientes que inician psicoterapia, los abandonos de estos tratamientos no son insignificantes. A pesar de los considerables esfuerzos para capacitar a los médicos en las psicoterapias efectivas para el TEPT todavía hay un grupo limitado de proveedores de psicoterapia capacitados en las comunidades, por lo que muchas de nuestras mejores terapias no son accesibles. Por último, el estigma asociado con mucha frecuencia a los trastornos de salud mental puede impedir que los pacientes busquen psicoterapias eficaces para el TEPT y llevarlos a buscar tratamiento de un proveedor de atención primaria. Todas estas razones sugieren que es importante que los médicos conozcan las estrategias psicofarmacológicas para manejar mejor el TEPT (Hamblen et al., 2019). Por lo que se presentan a continuación hallazgos respecto al uso de farmacoterapia en el TEPT.

Respecto al uso exclusivo de farmacoterapia, los primeros ECA indicaban la eficacia de los antidepresivos tricíclicos imipramina y amitriptilina y el inhibidor de la

monoaminoxidasa fenelzina (M. J. Friedman, Davidson, & Stein, 2009). Estos agentes continúan siendo recomendados como tratamientos de segunda línea, particularmente para aquellos pacientes con un TDM concurrente que no responde a los IRRS (Hamblen et al., 2019). Múltiples ECA han examinado el uso de sertralina, paroxetina y fluoxetina encontrando que son efectivas en el tratamiento del TEPT. Los tamaños del efecto entre los grupos para los ISRS variaron sustancialmente, desde efectos significativos para la paroxetina (0,58-0,84), fluoxetina (0,49-0,90) y sertralina (0,28-0,30) (M. J. Friedman et al., 2009). Según estos ensayos, la paroxetina y la sertralina recibieron la aprobación de la FDA para el TEPT. El éxito con los ISRS fue seguido más tarde por resultados positivos con el uso del IRSN venlafaxina (Hamblen et al., 2019). En un estudio pequeño se observó la eficacia de la paroxetina para el TEPT subumbral, lo que podría ser utilizado para aquellos cuyos síntomas no cumplen con los criterios de diagnóstico de TEPT completos, pero que tienen alteración en funcionamiento relacionado a historia de trauma (Naylor et al., 2013).

Se ha generado debate respecto a la posible generalización de los hallazgos de los ensayos de tratamiento con ISRS, ya que la mayoría de los participantes eran mujeres caucásicas con TEPT crónico relacionado a agresiones físicas y/o sexuales que ocurrieron muchos años antes de los ensayos (Bernardy & Friedman, 2015). Un hallazgo desconcertante de los ensayos controlados aleatorios de ISRS ha sido la fuerte respuesta al placebo que resultó en una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos observada en varios estudios grandes; estas respuestas al placebo parecen depender de una serie de factores que incluyen la complejidad de la población de estudio, el historial de tratamiento previo y la cronicidad. Las respuestas positivas al placebo apuntan al beneficio inespecífico de la

observación, el contacto con el médico, la evaluación regular y la revisión de los síntomas con un médico empático (Bernardy & Friedman, 2015).

A pesar de estas consideraciones, los metanálisis generalmente han confirmado la eficacia de los ISRS / IRSN para el TEPT y la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan estos agentes, como una opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con TEPT; particularmente para aquellos que no quieran participar en psicoterapia centrada en el trauma o que tengan acceso limitado a opciones de psicoterapia (Bernardy & Friedman, 2015).

En cuanto a comorbilidades, se han encontrado resultados mixtos respecto a la mejoría sintomática depresiva. Por un lado, más de la mitad de los pacientes que participaron en los ECA de ISRS a gran escala tenían depresión concurrente; sin embargo, los análisis de los datos de los resultados del tratamiento no encontraron diferencias entre aquellos con puntuaciones de depresión altas y bajas (M. J. Friedman et al., 2009). Por otro lado en un gran ensayo aleatorizado simple ciego reciente, se reportó que los niveles de depresión basal en pacientes con TEPT predijeron menos mejoría con el tratamiento con ISRS (E. S. Friedman et al., 2012). Otros estudios reportan una mayor mejoría en quienes tienen depresión de moderada a severa que aquellos con depresión leve, lo que sugiere que los pacientes más complicados pueden beneficiarse de la farmacoterapia (Bernardy & Friedman, 2015). Otra de las comorbilidades importantes es el trastorno por uso de sustancias (TUS). Si bien la evidencia es todavía escasa para respaldar recomendaciones de tratamiento, se han realizado estudios que han encontrado resultados prometedores, principalmente relacionado al uso del alcohol. La FDA ha aprobado tres medicamentos: disulfiram, naltrexona y acamprosato. El topiramato, tiene cierta eficacia recientemente demostrada para reducir el

consumo de alcohol y la ansiedad, así como para reducir la gravedad de los síntomas del TEPT, en particular los síntomas de hiperactividad (Batki et al., 2014), sin embargo no se ha aprobado para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. Por otra parte se han realizado estudios combinando farmacoterapia y psicoterapia para el TUS por alcohol, uno de los principales es del Foa et al (2013) donde se estudió el uso de EP concomitantemente con la naltrexona, demostrándose disminución en el número de días consumiendo alcohol, así como la disminución de los síntomas del TEPT; sugiriendo la propuesta de que los tratamientos para el TEPT y el TUS se pueden administrar en un modelo integrado.

Para el trastorno por consumo de cannabis y estimulantes, no existen farmacoterapias aprobadas por la FDA (Bernardy & Friedman, 2015)

Sobre el manejo de la ira y agresión, se ha evidenciado que los IRSN pueden ser agentes más seguros que el uso no autorizado de antipsicóticos atípicos o benzodiazepinas que no solo son ineficaces para reducir la ira y la agresión resistentes al tratamiento, sino que conllevan sus propios riesgos relacionados con esta clase medicamentosa (Bernardy & Friedman, 2015).

Respecto a los síntomas relacionados con el patrón del sueño, el uso del antagonista alfa-adrenérgico, prazosina, ha demostrado ser un tratamiento eficaz para las pesadillas relacionadas con el TEPT (Bernardy & Friedman, 2015). Se ha demostrado mayor efectividad con el uso de este medicamento que con los antipsicóticos atípicos. Un ECA reciente con personal militar arrojó resultados positivos sobre los síntomas del TEPT tanto diurno como asociado al sueño en el que se administró prazosina dos veces al día, en dosis matutinas y vespertinas, en lugar de solo al acostarse; así mismo se produjeron mejoras en la gravedad total de los síntomas del TEPT, especialmente con respecto a los síntomas de

excitación, así como en las pesadillas relacionadas con el trauma, la calidad del sueño y el funcionamiento global (Bernardy & Friedman, 2015). En general, la prazosina ha mostrado consistentemente la mayor eficacia para aliviar el insomnio relacionado con el TEPT, mientras que los resultados son mixtos con respecto a su impacto en otros síntomas centrales del TEPT (Bernardy & Friedman, 2015). Otro medicamento utilizado para el insomnio, la trazodona, tiene una eficacia limitada como monoterapia para el TEPT, pero tiene acciones sedantes efectivas y se recomienda y se usa a menudo en dosis bajas junto con los ISRS para tratar los trastornos del sueño relacionados con el TEPT (Bernardy & Friedman, 2015).

Informes recientes destacan la necesidad de ensayos clínicos que comparen la psicoterapia y la farmacoterapia y tengan en cuenta las preferencias del paciente. Las TCC, incluida la EP y los ISRS se consideran intervenciones de primera línea para el TEPT crónico. En los ensayos controlados aleatorizados, los ISRS generalmente producen una mejoría, pero tienen tasas de respuesta relativamente bajas en contraste con la EP (Hamblen et al., 2019).

#### **5.4.1 Comparación de farmacoterapia versus psicoterapia en el funcionamiento social asociado al TEPT**

Como se mencionó previamente, el TEPT se ha asociado con una peor calidad de vida en distintos dominios, que incluyen la salud física, la salud mental, el trabajo, las relaciones sociales y familiares y el funcionamiento global. De acuerdo con los resultados del metaanálisis realizado por Xue et al (2015) un apoyo social deficiente es uno de los predictores más consistentes del TEPT. Como tal, la falta de apoyo resultado de la evitación en el involucramiento de relaciones sociales no solo es un factor de riesgo de TEPT, sino que puede aumentar la vulnerabilidad a la recaída de los síntomas si no es abordado como parte

del tratamiento. Es probable que los síntomas del TEPT exacerben aún más estos déficits existentes en el funcionamiento social (Graham, Garcia, Bergman, Feeny, & Zoellner, 2020).

Evitar los recordatorios de trauma puede llevar a la pérdida de interés en las actividades, evitar situaciones y actividades sociales, aislamiento social y entumecimiento emocional. A su vez, estos síntomas pueden reducir las oportunidades de interacciones interpersonales, creando barreras a la intimidad y comprometiendo el funcionamiento social. Además, los síntomas de hiperactividad, pueden contribuir a este déficit interaccional (Graham et al., 2020). Estos factores juegan un rol bidireccional, es decir se asocian tanto por la clínica característica de la evitación en TEPT a un déficit como el descrito y éste a su vez perpetua el mantenimiento de los mismos, dadas las implicaciones en la dinámica de procedimientos conductuales a dicha evitación.

Las psicoterapias, específicamente la TEP, que han examinado el funcionamiento social reportan mejoras significativas después del tratamiento activo, que se mantuvieron en las evaluaciones de seguimiento (Rauch et al, 2009). Por ejemplo, los individuos que recibieron EP, reestructuración cognitiva o una combinación de los dos reportaron un funcionamiento social significativamente mejor a los 3 meses de seguimiento, con tamaños de efecto grandes en comparación con los individuos que recibieron solo terapia de relajación. Se encontraron resultados similares entre una muestra de mujeres sobrevivientes de agresión, que informaron niveles significativamente más altos de funcionamiento social después de recibir EP solo o en combinación con entrenamiento de inoculación de estrés y EP solo o combinado con reestructuración cognitiva en comparación con individuos en condición de lista de espera (Friedman et al, 2009).



Pocos ECA han examinado el efecto de los tratamientos de farmacoterapia del TEPT sobre el funcionamiento social, ya sea como resultado primario o secundario. En un metanálisis de ECA a corto plazo sobre farmacoterapias para el TEPT, solo cuatro estudios incluidos informaron resultados relacionados con el funcionamiento social (Stein & Ipser, 2011). De estos cuatro estudios, tres encontraron que el funcionamiento social mejoró significativamente con un ISRS (fluoxetina o paroxetina) en comparación con el placebo, mientras que otro estudio no encontró diferencias significativas entre la farmacoterapia y el placebo (Stein & Ipser, 2011).

En el metanálisis de Graham et al (2020), se realizó una evaluación del impacto de la EP y la sertralina en varias facetas del funcionamiento social. Dichos tratamientos se escogieron basados en su validez empírica, dados los efectos sintomáticos, reportados en diversas investigaciones. Específicamente se examinaron los componentes relacionados a la evitación, las cogniciones y la angustia en una variedad de situaciones sociales que pueden interferir con el funcionamiento diario; así como a la confianza y la cercanía en las relaciones íntimas y el apoyo social percibido, lo cual influye en gran medida en la recuperación postraumática. El estudio se extendió a los 24 meses post tratamiento. Los resultados del mismo proporcionan evidencia de que el tratamiento con EP o sertralina generan mejoría significativa en varios índices de funcionamiento social, que van más allá de la reducción de síntomas hasta beneficios sociales concretos y altamente protectores; los cuales se mantuvieron durante el período de seguimiento de 24 meses. La EP funcionó más rápido para disminuir el miedo a la intimidad y los pensamientos negativos angustiantes sobre situaciones sociales. La comparación de los efectos del tratamiento de psicoterapia y farmacoterapia

puede sugerir distintos procesos de cambio, aunque ambos tratamientos parecen ser efectivos para abordar las dificultades de funcionamiento social que ocurren junto con el TEPT.

De acuerdo con la investigación que sugiere que el apoyo social es una vía a través de la cual la terapia de exposición reduce los síntomas del TEPT, es posible que enseñar a los pacientes a abordar situaciones temidas pero objetivamente seguras lleve a una mayor participación en la vida social, lo que a su vez contribuye a la reducción de los síntomas del TEPT (Graham et al., 2020). La reducción más eficiente de las cogniciones sociales negativas durante la EP en comparación con SER sugiere que desarrollar una perspectiva más realista de las cogniciones relacionadas con el trauma también puede generalizarse a desarrollar alternativas a las cogniciones sociales negativas (Graham et al., 2020).

### **5.5 Mecanismos activos que comparten las psicoterapias validadas para TEPT**

En 2015 los creadores de psicoterapias basadas en evidencia, escribieron un artículo haciendo revisión sobre los mecanismos activos que comparten las terapias empíricamente validadas para TEPT. Los puntos en común identificados por los autores incluyen: 1) Psicoeducación, la cual ofrece información sobre la naturaleza y el curso de las reacciones del TEPT. En la psicoterapia centrada en el trauma, la psicoeducación tiene como objetivo facilitar las intervenciones, optimizar la cooperación del paciente y prevenir las recaídas. 2) Regulación emocional y entrenamiento en habilidades, en algunos casos, esto se hace de manera más implícita, en otros es un elemento explícito del tratamiento. 3) Exposición imaginaria, la cual se puede encontrar en prácticamente todas las psicoterapias basadas en la evidencia para los trastornos relacionados con el trauma. 4) Procesamiento cognitivo, reestructuración y / o creación de significado es otro elemento que se puede encontrar en casi

todos los tratamientos psicológicos con apoyo empírico para el TEPT. 5) Los procesos de memoria juegan un papel importante en el tratamiento de los trastornos relacionados con el trauma. La reorganización de las funciones de la memoria y la creación de una narrativa del trauma coherente parecen ser los objetivos centrales de todos los tratamientos centrados en el trauma (Schnyder et al., 2015).

La TCC ayuda a los pacientes a cuestionar y alterar las cogniciones disfuncionales asociadas al trauma. La exposición in vivo o imaginaria con recordatorios de trauma ayuda a los pacientes a superar la evitación de situaciones y pensamientos que ya no son peligrosos, lo que conduce a la habituación y finalmente a una reorganización de los recuerdos del trauma (Robertson, Humphreys, & Ray, 2004). Durante EMDR, los pacientes enfocan mentalmente una imagen, memoria, emoción o cognición perturbadora asociada al trauma. En comparación con la TCC, la confrontación es bastante corta e interrumpida por movimientos sacádicos de los ojos iniciados por el terapeuta (Robertson et al., 2004). La influencia de los movimientos oculares rápidos aún no se comprende con claridad. La afirmación original hecha en nombre de EMDR, de que los movimientos oculares facilitan la reducción de la ansiedad, no ha sido respaldada en la mayoría de los estudios. Una afirmación adjunta de que el EMDR es más eficaz o funciona más rápidamente que las formas tradicionales de terapia de exposición también han fallado en varios ensayos. EMDR parece no ser más eficaz que otras técnicas de exposición (Rosen & Davison, 2003).

Todas las formas de tratamiento tienen como diana terapéutica las diversas formas de evitación, por medio de la exposición tanto a nivel conductual como cognitivo; en aras de alcanzar un grado de extinción y habituación del miedo (Malejko et al., 2017).

Respecto al tratamiento del TEPT subtipo disociativo, se ha evidenciado que el tratamiento con EP, variaciones de TPC, entrenamiento en habilidades asociada a PE y EMDR, se asociaron con mejoras en los síntomas disociativos en comparación con la condición de control (M. J. Friedman et al., 2014).

En cuanto a efectos adversos de las psicoterapias, Watkins et al (2018) examinaron los resultados de grandes ensayos controlados y no se encontró evidencia de que los tratamientos centrados en el trauma estén asociados con un aumento relativo de los efectos secundarios adversos. Además, se determinó según la comparación entre guías clínicas que a pesar de que las terapias basadas en la exposición tienen la base de evidencia de investigación más grande y sólida, los metanálisis que comparan la EP, la TPC y la TCC centrada en el trauma no encuentran que un tratamiento supere al otro. Las pautas y la sólida evidencia de la investigación sugieren que la EP, la TPC y la TCC centrada en el trauma deben ser la primera línea de tratamiento para el TEPT siempre que sea posible, considerando las preferencias y valores del paciente y la experiencia del terapeuta.

## 6. CONCLUSIONES

El condicionamiento clásico del miedo ha jugado un rol indispensable en la investigación relacionada con los mecanismos implicados tanto en la patología del TEPT, como en la aplicación de técnicas derivadas del análisis de conducta aplicada para el tratamiento del mismo.

Existe un enlace entre la inhibición del miedo con el aprendizaje de extinción; en donde se ven implicados los procedimientos de sensibilización, habituación, inhibición latente, condicionamiento de segundo orden. De las observaciones que confirman los hallazgos de estas implicaciones, se han planteado los procedimientos que forman parte del tratamiento, tales como inhibición condicionada, contra condicionamiento, la misma habituación y extinción. Así mismo, como se ha planteado en la teoría de procesamiento emocional, el rol de la conducta verbal cumple con las características asociadas a los procedimientos mencionados previamente, por lo que los abordajes incluyen la identificación de reglas verbales y el procesamiento de las mismas, con la carga emocional asociada. Esto se da por medio de las técnicas de exposición en todas sus variaciones.

Así mismo, los procedimientos mencionados han sido correlacionados con los procesos de hiperactivación de la amígdala y las interacciones funcionales entre el resto de las áreas cerebrales involucradas en la génesis y mantenimiento del TEPT.

A su vez se ha logrado correlacionar el efecto de las psicoterapias centradas en el trauma con el sustrato neurofuncional implicado en la sintomatología del TEPT.

Respecto al tipo de terapia, los hallazgos concluyeron que no hay diferencias claras entre cada uno, en cuanto a efectividad; sino que la efectividad se asocia con los elementos activos, es decir los procedimientos conductuales evidenciados y mencionados previamente.

Además, las terapias con fuerte recomendación según las diversas guías clínicas comparten como parte de sus mecanismos activos, la psicoeducación, regulación emoción, exposición, procesamiento cognitivo y procesos de memoria.

En cuanto a la teoría del procesamiento emocional, los hallazgos demostraron que los postulados asociados a las reglas verbales y aprendizaje inhibitorio cuentan con validez significativa.

Con relación en la eficacia de psicoterapia versus farmacoterapia, en ambos se documentan efectos de moderados a grandes sobre la mejoría en síntomas, incluidos los crónicos, con mayor evidencia de efecto en las psicoterapias centradas en el trauma, mayor mejoría en funcionamiento social, así como mayor preferencia en la elección del tratamiento, lo que planteaba necesidad de evaluar las características individuales de los consultantes, en aras de brindar un tratamiento más específico e individualizado; principalmente por que la oferta en cuanto a terapias específicas ha ido en aumento; sin embargo se ha documentado que incluso si los consultantes reciben un tratamiento protocolizado, es probable que el contenido de sus tratamientos individuales varíe, quizás sustancialmente, en función de las características y comportamientos tanto del paciente como del terapeuta. Por ejemplo, el terapeuta puede intuir que la exposición in vivo es relativamente más importante para un consultante que otro, o puede ser más cautelosos al iniciar la exposición imaginaria para el consultante severamente deprimido, como lo sugieren algunas investigaciones sobre la implementación de la tecnología basada en exposición por parte del terapeuta. Adaptar el tratamiento para satisfacer las necesidades del consultante es un elemento clave en el tratamiento del TEPT .

Examinar los factores, especialmente aquellos modificables, que influyen en los procedimientos de aprendizaje de extinción y seguridad permite identificar los procesos psicológicos básicos diana para el tratamiento en TEPT; esto dado a que, aunque algunos mecanismos están vinculados a actividades de tratamiento específicas como la exposición imaginaria, las formas en que estos procesos pueden superponerse e interactuar no están claramente delineadas. Los procesos de cambio pueden ocurrir simultánea o secuencialmente, o simplemente pueden constituir diferentes niveles de medición de los mismos procesos subyacentes.

El conocer las variables implicadas, también nos brinda información del tipo de tratamiento que el consultante desea tener, por lo que conocer las terapias, así como las recomendaciones farmacológicas y dianas de éstos es esencial para un adecuado manejo.

Las direcciones futuras en la investigación del tratamiento del TEPT incluyen la identificación de formas de mejorar los tratamientos efectivos, incluso entre poblaciones particulares y determinando los factores individuales que predicen la respuesta y falta de esta. Los síntomas de evitación son una característica central del TEPT, por lo que no es sorprendente que la tasa de abandono del tratamiento del TEPT sea alta en todas las modalidades de tratamiento. Además, una parte de las personas no responde adecuadamente al tratamiento del TEPT. Una posible dirección futura es la psicoterapia mejorada con medicamentos. La medicación podría potencialmente fortalecer el aprendizaje y la memoria, inhibir el miedo y facilitar la participación terapéutica. Otra vía potencial para aumentar la participación y reducir la deserción es mediante el uso de programas de tratamiento intensivo, en los que los pacientes asisten a múltiples sesiones masivas dentro de un período corto de tiempo en lugar de sesiones semanales espaciadas durante varios meses. Este tipo de

programas están comenzando a evaluarse con resultados prometedores y reportan excelentes tasas de retención.

La pequeña pero creciente literatura sobre los resultados cognitivos del tratamiento del TEPT proporciona evidencia de que la memoria y la función ejecutiva, que están mediadas por el PFC y el hipocampo, mejoran con el tratamiento. Una mayor comprensión del impacto potencial del tratamiento del TEPT en el funcionamiento neuropsicológico es esencial. En última instancia, el trabajo continuo para dilucidar los resultados neuropsicológicos y de neuroimagen después de los tratamientos del TEPT tiene el potencial de avanzar en nuestra comprensión de los mecanismos neuronales subyacentes de la disfunción cognitiva en el TEPT, informar los esfuerzos para mejorar los tratamientos y hacer coincidir mejor a las personas con tratamientos específicos.

El TEPT un trastorno psicofisiológico y psicosocial complicado y desafiante de tratar, por lo que existe la necesidad de una mayor orientación y preparación para brindar tratamientos efectivos. Independientemente de la formación, las creencias o la experiencia anecdótica del terapeuta, para abordar el TEPT, se requiere evidencia clínica y para ello el trabajo con terapias validadas empíricamente es esencial.



## 7. REFERENCIAS

Abdallah, C. G., Averill, L. A., Akiki, T. J., Raza, M., Averill, C. L., Gomaa, H., ... Krystal, J. H. (2019). The neurobiology and pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59(September), 171–189. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701>

Acierno, R. et al. (2010). VA / DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS. *Department of Veterans Affairs Department of Defense*. Retrieved from <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/cpgPTSDFULL201011612c.pdf>

Asalgoo, S., Jahromi, G. P., Meftahi, G. H., & Sahraei, H. (2015). Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): Mechanisms and Possible Treatments. *Neurophysiology*, 47(6), 482–489. <https://doi.org/10.1007/s11062-016-9559-9>

Aupperle, R. L., Melrose, A. J., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2012). Executive function and PTSD: Disengaging from trauma. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.008>

Aupperle, R. L., Stillman, A. N., Simmons, A. N., Flagan, T., Allard, C. B., Thorp, S. R., ... Stein, M. B. (2016). Intimate Partner Violence PTSD and Neural Correlates of Inhibition. *Journal of Traumatic Stress*. <https://doi.org/10.1002/jts.22068>

Batki, S. L., Pennington, D. L., Lasher, B., Neylan, T. C., Metzler, T., Waldrop, A., ... Herbst, E. (2014). Topiramate Treatment of Alcohol Use Disorder in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1111/acer.12496>

Bauer, E. P., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2001). Fear conditioning and LTP in the lateral amygdala are sensitive to the same stimulus contingencies. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/89465>

Bernardy, N. C., & Friedman, M. J. (2015). Psychopharmacological Strategies in the Management of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): What Have We Learned? *Current Psychiatry Reports*, *17*(4). <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0564-2>

Bomyea, J., Stein, M. B., & Lang, A. J. (2015). Interference control training for PTSD: A randomized controlled trial of a novel computer-based intervention. *Journal of Anxiety Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.05.010>

Bourne, C., MacKay, C. E., & Holmes, E. A. (2013). The neural basis of flashback formation: The impact of viewing trauma. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002358>

Brewin, C. R. (2011). The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104544>

Callinan, S., Johnson, D., & Wells, A. (2014). A Randomised Controlled Study of the Effects of the Attention Training Technique on Traumatic Stress Symptoms, Emotional Attention Set Shifting and Flexibility. *Cognitive Therapy and Research*. <https://doi.org/10.1007/s10608-014-9634-8>

Cardenas, V. A., Samuelson, K., Lenoci, M., Studholme, C., Neylan, T. C., Marmar, C. R., ... Weiner, M. W. (2011). Changes in brain anatomy during the course

of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.01.013>

Cooke, S. F., & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>

Cooper, A. A., Clifton, E. G., & Feeny, N. C. (2017). *An empirical review of potential mediators and mechanisms of prolonged exposure therapy*. *Clinical Psychology Review* (Vol. 56). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.07.003>

Dalenberg, C. J., Brand, B. L., Gleaves, D. H., Dorahy, M. J., Loewenstein, R. J., Cardeña, E., ... Spiegel, D. (2012). Evaluation of the evidence for the trauma and fantasy models of dissociation. *Psychological Bulletin*.

<https://doi.org/10.1037/a0027447>

Deen, B., Pitskel, N. B., & Pelphrey, K. A. (2011). Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cerebral Cortex*.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq186>

DSM V. (2014). *Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Guía Consulta de los Criterios Diagnosticos*.

Falconer, E., Bryant, R., Felmingham, K. L., Kemp, A. H., Gordon, E., Peduto, A., ... Williams, L. M. (2008). The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*.

<https://doi.org/10.1017/s0924270800032087>

Feeny, N. C., Zoellner, L. A., Mavissakalian, M. R., & Roy-Byrne, P. P. (2009). What would you choose? Sertraline or prolonged exposure in community and

PTSD treatment seeking women. *Depression and Anxiety*, 26(8), 724–731.

<https://doi.org/10.1002/da.20588>

Foa, E. B., Hembree, E. A., & Rothbaum, B. O. (2007). *Prolonged exposure therapy for PTSD: Emotional processing of traumatic experiences: Therapist guide. Treatments that work.*

Foa, E. B., Huppert, J. D., & Cahill, S. P. (2006). Emotional Processing Theory: An Update. *Pathological Anxiety: Emotional Processing in Etiology and Treatment.*

Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional Processing of Fear. Exposure to Corrective Information. *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.99.1.20>

Foa, E. B., Yusko, D. A., McLean, C. P., Suvak, M. K., Bux, D. A., Oslin, D., ... Volpicelli, J. (2013). Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8268>

Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn1607>

Friedman, E. S., Davis, L. L., Zisook, S., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Fava, M., & Rush, A. J. (2012). Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: Results from the CO-MED trial. *European Neuropsychopharmacology*.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.010>

Friedman, M. J., Davidson, J. R. T., & Stein, D. J. (2009).

Psychopharmacotherapy for adults. *Foa, Edna B | Keane, Terence Martin | Friedman, Matthew J | Cohen, Judith A (Ed.), Effective Treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International*

*Society for Traumatic Stress Studies (2nd Ed.) BT - Foa, Edna B Keane, Terence Martin Friedman, M.*

Friedman, M. J., Keane, T. M., & Resick, P. A. (2014). *Handbook of PTSD, Second Edition : Science and Practice*. Retrieved from

<http://kjdk.ebib.com.ep.fjernadgang.kb.dk/patron/FullRecord.aspx?p=1691133>

Frueh, B. C., Grubaugh, A. L., Elhai, J. D., & Ford, J. D. (2013). *Assessment and treatment planning for PTSD. Assessment and Treatment Planning for PTSD.*

<https://doi.org/10.1002/9781118470138>

Germain, A., Buysse, D. J., & Nofzinger, E. (2008). Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: Integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Medicine Reviews*.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.09.003>

Graham, B., Garcia, N. M., Bergman, H. E., Feeny, N. C., & Zoellner, L. A. (2020). Prolonged Exposure and Sertraline Treatments for Posttraumatic Stress Disorder Also Improve Multiple Indicators of Social Functioning. *Journal of Traumatic Stress*, 33(4), 488–499. <https://doi.org/10.1002/jts.22570>

Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex

by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology*.

[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00202-5)

Hamblen, J. L., Norman, S. B., Sonis, J. H., Phelps, A. J., Bisson, J. I., Nunes, V. D., ... Schnurr, P. P. (2019). A guide to guidelines for the treatment of posttraumatic stress disorder in adults: An update. *Psychotherapy*, *56*(3), 359–373.

<https://doi.org/10.1037/pst0000231>

Hayes, J. P., Hayes, S. M., & Mikedis, A. M. (2012). Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-9>

Hopper, J. W., Frewen, P. A., Van Der Kolk, B. A., & Lanius, R. A. (2007). Neural correlates of reexperiencing, avoidance, and dissociation in PTSD: Symptom dimensions and emotion dysregulation in responses to script-driven trauma imagery. *Journal of Traumatic Stress*. <https://doi.org/10.1002/jts.20284>

Jak, A. J., Aupperle, R., Rodgers, C. S., Lang, A. J., Schiehser, D. M., Norman, S. B., & Twamley, E. W. (2015). Evaluation of a hybrid treatment for Veterans with comorbid traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder: Study protocol for a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.10.009>

Johnson, L. R., McGuire, J., Lazarus, R., & Palmer, A. A. (2012). Pavlovian fear memory circuits and phenotype models of PTSD. *Neuropharmacology*, *62*(2), 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.004>

Jovanovic, T., & Ressler, K. J. (2010). How the neurocircuitry and genetics of

fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09071074>

Kichic, R., & D'Alessio, N. (2016). Teoría del procesamiento emocional y terapia de exposición prolongada para el trastorno por estrés postraumático. *Vertex. Rev. Arg. de Psiquiatria*, 27(April 2016), 133–141.

Kleim, B., Ehring, T., & Ehlers, A. (2012). Perceptual processing advantages for trauma-

related visual cues in post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001048>

Klimova, A., Bryant, R. A., Williams, L. M., & Felmingham, K. L. (2013). Dysregulation in cortical reactivity to emotional faces in PTSD patients with high dissociation symptoms. *European Journal of Psychotraumatology*, 4(SUPPL.), 1–8. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v4i0.20430>

Kobayashi, I., Boarts, J. M., & Delahanty, D. L. (2007). Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: A meta-analytic review. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.537.x>

Kuckertz, J. M., Amir, N., Boffa, J. W., Warren, C. K., Rindt, S. E. M., Norman, S., ... McLay, R. (2014). The effectiveness of an attention bias modification program as an adjunctive treatment for Post-Traumatic Stress Disorder. *Behaviour Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.09.002>

Lanius, R. A., Brand, B., Vermetten, E., Frewen, P. A., & Spiegel, D. (2012). The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: Rationale, clinical and

neurobiological evidence, and implications. *Depression and Anxiety*.

<https://doi.org/10.1002/da.21889>

Leskin, L. P., & White, P. M. (2007). Attentional networks reveal executive function deficits in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*.

<https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.3.275>

Lissek, S., & van Meurs, B. (2015). Learning models of PTSD: Theoretical accounts and psychobiological evidence. *International Journal of Psychophysiology*.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.11.006>

Malejko, K., Ablner, B., Plener, P. L., & Straub, J. (2017). Neural Correlates of Psychotherapeutic Treatment of Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Literature Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8(May).

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00085>

Marshall, A. J., Acheson, D. T., Risbrough, V. B., Straus, L. D., & Drummond, S. P. A. (2014). Fear conditioning, safety learning, and sleep in humans. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0478-14.2014>

Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & Ledoux, J. E. (2009). Extinction-Reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1167975>

Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939>

Naylor, J. C., Dolber, T. R., Strauss, J. L., Kilts, J. D., Strauman, T. J., Bradford, D. W., ... Marx, C. E. (2013). A pilot randomized controlled trial with



paroxetine for subthreshold PTSD in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom era veterans. *Psychiatry Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.008>

Nijdam, M. J., De Vries, G. J., Gersons, B. P. R., & Olf, M. (2015). Response to psychotherapy for posttraumatic stress disorder: The role of pretreatment verbal memory performance. *Journal of Clinical Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.14m09438>

Nijdam, M. J., Martens, I. J. M., Reitsma, J. B., Gersons, B. P. R., & Olf, M. (2018).

Neurocognitive functioning over the course of trauma-focused psychotherapy for PTSD: Changes in verbal memory and executive functioning. *British Journal of Clinical Psychology*, 57(4), 436–452. <https://doi.org/10.1111/bjc.12183>

Norrholm, S. D., Jovanovic, T., Olin, I. W., Sands, L. A., Karapanou, I., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2011). Fear extinction in traumatized civilians with posttraumatic stress disorder: Relation to symptom severity. *Biological Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.013>

Patel, R., Spreng, R. N., Shin, L. M., & Girard, T. A. (2012). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.003>

Pitkänen, A. (2000). Connectivity of the rat amygdaloid complex. In *The amygdala: A functional analysis*.

Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>

Polak, A. R., Witteveen, A. B., Reitsma, J. B., & Olf, M. (2012). The role of executive function in posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.001>

Powers, M. B., Halpern, J. M., Ferenschak, M. P., Gillihan, S. J., & Foa, E. B. (2010). A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.007>

Rauch, S. A. M., Grunfeld, T. E. E., Yadin, E., Cahill, S. P., Hembree, E., & Foa, E. B. (2009). Changes in reported physical health symptoms and social function with prolonged exposure therapy for chronic posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.1002/da.20518>

Robertson, M., Humphreys, L., & Ray, R. (2004). Psychological Treatments for Posttraumatic Stress Disorder: Recommendations for the Clinician Based on a Review of the Literature. *Journal of Psychiatric Practice*. <https://doi.org/10.1097/00131746-200403000-00005>

Rosen, G. M., & Davison, G. C. (2003). Psychology should list empirically supported principles of change (ESPs) and not credential trademarked therapies or other treatment packages. *Behavior Modification*, 27(3), 300–312. <https://doi.org/10.1177/0145445503027003003>

Sailer, U., Robinson, S., Fischmeister, F. P. S., König, D., Oppenauer, C.,

Lueger-Schuster, B., ... Bauer, H. (2008). Altered reward processing in the nucleus accumbens and mesial prefrontal cortex of patients with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.05.022>

Saper, C. B. (2002). The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annual Review of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311>

Schell, T. L., Marshall, G. N., & Jaycox, L. H. (2004). All Symptoms Are Not Created Equal: The Prominent Role of Hyperarousal in the Natural Course of Posttraumatic Psychological Distress. *Journal of Abnormal Psychology*.

<https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.2.189>

Schnyder, U., Ehlers, A., Elbert, T., Foa, E. B., Gersons, B. P. R., Resick, P. A., ... Cloitre, M. (2015). Psychotherapies for PTSD: What do they have in common? *European Journal of Psychotraumatology*, 6, 1–10. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v6.28186>

Scott, J. C., Matt, G. E., Wrocklage, K. M., Crnich, C., Jordan, J., Southwick, S. M., ... Schweinsburg, B. C. (2015). Quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/a0038039>

Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn2994>

Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and

anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>

Stein, D. J., & Ipser, J. C. (2011). Pharmacotherapy of PTSD. *Post-Traumatic Stress Disorder, 1*(Suppl 1), 149–162. <https://doi.org/10.1002/9781119998471.ch4>

Straus, L. D., Drummond, S. P. A., Risbrough, V. B., & Norman, S. B. (2018). Sleep Disruption, Safety Learning, and Fear Extinction in Humans: Implications for Posttraumatic Stress Disorder. In E. Vermetten, D. G. Baker, & V. B. Risbrough (Eds.), *Behavioral Neurobiology of PTSD* (pp. 193–205). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2017\\_31](https://doi.org/10.1007/7854_2017_31)

Taylor, S. F., Liberzon, I., & Koeppe, R. A. (2000). The effect of graded aversive stimuli on limbic and visual activation. *Neuropsychologia*. [https://doi.org/10.1016/S0028-](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00032-4)

3932(00)00032-4

van Marle, H. (2015). PTSD as a memory disorder. *European Journal of Psychotraumatology, 6*, 4–6. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v6.27633>

van Minnen, A., Hendriks, L., & Olf, M. (2010). When do trauma experts choose exposure therapy for PTSD patients? A controlled study of therapist and patient factors. *Behaviour Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.12.003>

Vermetten, E., Baker, D. G., & Editors, V. B. R. (2018). *Behavioral Neurobiology of PTSD*. (E. Vermetten, D. G. Baker, & V. B. Risbrough, Eds.), *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 38). Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-94824-9>

Walker, M. P., & van der Helm, E. (2009). Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing. *Psychological Bulletin*.

<https://doi.org/10.1037/a0016570>

Watkins, L. E., Sprang, K. R., & Rothbaum, B. O. (2018). Treating PTSD: A review of evidence-based psychotherapy interventions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12(November), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00258>

Wendt, J., Lotze, M., Weike, A. I., Hosten, N., & Hamm, A. O. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00620.x>

Weston, C. S. E. (2014). Posttraumatic stress disorder: A theoretical model of the hyperarousal subtype. *Frontiers in Psychiatry*, 5(APR), 1–20.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00037>

World Health Organization. (2018). International Classification of Diseases - Chapter 06 Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders. *Icd-11*.

Xue, C., Ge, Y., Tang, B., Liu, Y., Kang, P., Wang, M., & Zhang, L. (2015). A meta-analysis of risk factors for combat-related PTSD among military personnel and veterans. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120270>

Zantvoord, J. B., Diehle, J., & Lindauer, R. J. L. (2013). Using neurobiological measures to predict and assess treatment outcome of psychotherapy in posttraumatic stress disorder: Systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*.

<https://doi.org/10.1159/000343258>

Zoellner, L. A., Roy-Byrne, P. P., Mavissakalian, M., & Feeny, N. C. (2019).

Doubly randomized preference trial of prolonged exposure versus sertraline for treatment of PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 176(4), 287–296.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17090995>