

Trastorno por estrés postraumático y cerebro.

Posttraumatic stress disorder and brain.

Raquel Seijas Gómez *.

**Psicóloga Interna Residente. Hospital Universitario Son Espases. Servicio de Psiquiatría, Palma de Mallorca, España.*

Correspondencia: Raquel Seijas Gómez (raquelseijasgomez@gmail.com)

Recibido: 05/09/2012; aceptado: 15/12/2012

RESUMEN: En la actualidad, encontramos numerosa bibliografía sobre las alteraciones estructurales y funcionales cerebrales en el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT). En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica no sistemática de los artículos publicados en los últimos años sobre la neuroanatomía y la neurofisiología del Trastorno por Estrés Postraumático. Los objetivos son: describir las hipótesis que relacionan las alteraciones neuroanatómicas y la sintomatología característica del TEPT; y describir el perfil neuropsicológico y los tratamientos con base en las neurociencias, partiendo de la premisa de que las limitaciones metodológicas de los estudios no permiten generalizar estos resultados. Finalmente se propone que la rehabilitación neuropsicológica de los déficits cognitivos mostrados por estos pacientes potenciaría la eficacia de los tratamientos psicológicos.
PALABRAS CLAVE: Neuropsicología. Trastornos por Estrés Postraumático. Trastornos de la Memoria.

ABSTRACT: Currently, we have enough literature about brain findings in posttraumatic stress disorder (PTSD). A bibliographical review of the articles published in the last years related to neuroanatomy and neurophysiology of Posttraumatic Stress Disorder is presented. The aims of this review are: to describe the hypotheses that relate the neuroanatomics disorders and the typical symptomatology of the TEPT, and to describe the neuropsychological profile and the treatments based in Neuroscience, taking into account that the methodological limitations of the studies do not allow to generalize these results. Finally, we raise the rehabilitation of the neuropsychological cognitive deficits shown by these patients, with a view to enhancing the effectiveness of psychological treatments.

KEY WORDS: Neuropsychology. Stress Disorders, Post-Traumatic. Memory Disorders.

Introducción:

Desde su inclusión en el DSM-III, se han abordado tanto los aspectos neuroanatómicos, como el tratamiento psicológico y farmacológico del Trastorno por Estrés postraumático (en adelante TEPT). Frente al estudio inicial del condicionamiento del miedo en animales (1); en las últimas décadas se han empleado muestras de población militar y civil expuesta a acontecimientos traumáticos con agente causal humano (ataentados, víctimas de agresiones sexuales, violencia machista, accidentes automovilísticos, entre otros). En estos estudios se encuentran alteraciones anatómicas y funcionales en el hipocampo, la amígdala, y el córtex prefrontal, principalmente. El objetivo de esta revisión es presentar los hallazgos actuales a nivel neurobiológico y neuropsicológico, que puedan estar relacionados con los déficits cognitivos y la sintomatología característica del TEPT. Se plantea también un posible abordaje neuropsicológico de esta patología.

Método:

Se ha realizado una búsqueda de artículos en bases de datos (PubMed, PschyInfo), y plataformas bibliográficas (EbscoHost, SCIENCE Direct). Los términos empleados han sido los siguientes: brain injury, trauma, memory, amnesia; comorbidity of PTSD, PTSD and brain, PTSD and prefrontal cortex, EMDR and brain, EMDR and posttraumatic stress. La mayor parte de los estudios incluidos han sido publicados en los últimos diez años y emplean muestras de población adulta.

Evidencias actuales sobre las bases cerebrales del TEPT:

La mayoría de los estudios que tratan de determinar los correlatos cerebrales del TEPT describen agentes causales humanos, y emplean muestras de militares, víctimas de accidentes de tráfico, de agresiones sexuales, o población infantil con antecedentes de algún tipo de maltrato físico o psicológico. En relación a la repercusión que el maltrato infantil pueda tener en la estructura y funcionamiento cerebral, y en el desarrollo posterior de TEPT, Bonne et al (2008) encuentran una reducción de las zonas posteriores del hipocampo, tanto en sujetos con antecedentes traumáticos en la infancia como en otros que sitúan el estresor en la etapa adulta (2). Daniels, Frewen, McKinnon y Lanius (2011) plantean un modelo sobre la influencia del maltrato infantil en la fisiopatología cerebral y las repercusiones de ésta en el desarrollo emocional. Según estos autores, la disfuncionalidad en el eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal¹, (HPA adelante) afectará al sistema atencional promoviendo un estado de hipervigilancia y respuesta incrementada ante estímulos neutros, además de problemas en la regulación emocional, la autoconciencia y la empatía (3). Otros autores afirman que el menor umbral de reactividad y la facilidad para condicionar respuestas de miedo depende de la mayor actividad noradrenérgica, la hiperactividad del sistema opiáceo endógeno y permite distinguir entre

¹ El eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal hace referencia al sistema de comunicación bidireccional entre el cerebro y las glándulas adrenales mediante las interacciones hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales. La interacción entre estos tres órganos genera la siguiente cascada de reacciones propias de la respuesta de estrés: el hipotálamo secreta los péptidos CRF (o factor liberador de corticotropina) y vasopresina, que llegan hasta la glándula Hipófisis o pituitaria. Ésta secreta la hormona adrenocorticotropa (corticotropina o ACTH), que viaja en el torrente sanguíneo hasta las glándulas suprarrenales. Las glándulas suprarrenales secretan a su vez hormonas corticoides como el cortisol o la aldosterona, que participan en toda una serie de cambios fisiológicos relacionados con la respuesta de estrés, como el metabolismo de los hidratos de carbono, el catabolismo de proteínas, e inciden sobre el sistema inmunológico alterando la producción de anticuerpos. Este eje es un claro ejemplo de la influencia recíproca entre sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmunológico.

población clínica y no clínica (4). A nivel neuronal, el estrés prolongado interfiere en el aprendizaje (concretamente en el fenómeno de potenciación a largo plazo) y en la neurogénesis (5).

Las estructuras límbicas más relacionadas con la sintomatología postraumática son el hipocampo y la amígdala. Hay que destacar que no es posible establecer una relación causal entre la afectación en estas estructuras y la sintomatología de TEPT. Respecto al hipocampo, los estudios de neuroimagen encuentran una reducción en su volumen, que afecta principalmente a la sección CA3, CA1, al giro dentado y a zonas posteriores; y algunos autores encuentran diferencias interhemisféricas en la magnitud de la reducción volumétrica (6-7). Hay que destacar que no todos los estudios corroboran estos hallazgos, es decir, la reducción volumétrica aparecía incluso en población no clínica, en población clínica era directamente proporcional al nivel de gravedad del TEPT, y sólo se hacía evidente en la edad adulta, y no en población infantil (8). Las diferencias entre adultos y niños podrían explicarse, entre otros aspectos metodológicos, por el proceso de neurodesarrollo.

Sin embargo, los resultados de los estudios pueden resultar poco claros si consideramos que el nivel de inteligencia previa puede incidir en el volumen del hipocampo, e incluso podría servir para establecer el perfil de habilidades cognitivas de un sujeto: tradicionalmente se ha relacionado el hipocampo izquierdo con una mayor capacidad verbal y el derecho con una mayor capacidad manipulativa (9). Woon y Dawson (2009) destacan el efecto protector que tendría la reserva cognitiva en la menor sintomatología TEPT. Otras variables muestrales que pueden estar contaminando los resultados son la medicación psicotrópica, el sexo y la influencia hormonal femenina. En relación a esta última, y a pesar de la mayor prevalencia del TEPT en las mujeres, no se encuentran diferencias significativas entre sexos en el tamaño del hipocampo además de, paradójicamente, una mayor proporción de hormona del crecimiento y menor reducción asociada a la edad en la muestra femenina (10).

Un reciente metaanálisis sobre la relación entre la amígdala y el TEPT (9), no encuentra diferencias significativas entre población clínica y no clínica, sin embargo, refiere en ambos grupos un mayor volumen en la amígdala derecha. Otros estudios que emplean una muestra infantil, también descartan diferencias significativas en el tamaño amigdalal (11).

A nivel cortical, el TEPT crónico correlaciona con una reducción en la sustancia gris prefrontal dorsolateral, parietal y en el córtex cingulado. La duración del trastorno es directamente proporcional a la reducción de sustancia gris y a la gravedad sintomatológica (12).

En los últimos años se han empleado modernas técnicas funcionales que permiten la objetivación de lesiones inapreciables con los métodos tradicionales, como la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional

(13). Se han descrito alteraciones en actividad de la amígdala, el córtex cingulado anterior, el hipotálamo y el circuito HHA (14-16). Koenings (2008) y su grupo de trabajo han hallado que el daño en el córtex prefrontal ventromedial disminuye la sintomatología TEPT aunque la amígdala permaneciese hiperactivada, de forma contraria a lo esperable si tenemos en cuenta que el córtex prefrontal tiene un papel inhibitorio de la amígdala. Los autores concluyen que la remisión sintomatológica más significativa aparecía ante la reducción de la activación en ambas zonas (17).

Otro hallazgo funcional es que la hiperactivación del estriado y del córtex somatosensorial; y la hipoactivación simultánea del córtex prefrontal orbitofrontal derecho, correlacionaban con déficits de inhibición de respuesta en tareas motoras (empleo del paradigma Go-No go), y una mayor lateralización derecha en la inhibición motora (18). Morey et al (2009) refieren que la hiperactivación motora tiene un efecto negativo sobre la memoria de trabajo, y que la mayor activación de zonas ventrales (amígdala, córtex prefrontal ventromedial) ante estímulos emocionales genera dificultades para inhibir la interferencia (tanto ante estímulos distractores emocionales como aquellos neutros) y activa en menor medida las estructuras cerebrales relacionadas con la memoria de trabajo como el córtex prefrontal dorso-lateral y el parietal posterior (19).

Tal y como se ha comentado más arriba, no es posible establecer una relación causal entre alteración cerebral y sintomatología; por lo cual, es posible que las alteraciones estructurales sean previas al desarrollo del TEPT y constituyan un factor de riesgo para el mismo (20). Son varias las hipótesis que se han establecido en relación a los factores que puedan predisponer al TEPT. Algunos autores describen la vulnerabilidad genética e implican principalmente a los genes reguladores de la producción de dopamina, serotonina, GABA, noradrenalina y las proteínas CREB, entre otros (21-22). Otro parámetro relacionado es el registro electroencefalográfico anormal en córtex cingulado anterior, tálamo y córtex prefrontal ventromedial, previo al desarrollo del trastorno y que incluso permanecería alterado tras la recuperación temporal del episodio traumático (23).

TEPT, Memoria y otras funciones cognitivas:

Los estudios analizados son inconsistentes respecto al perfil de rendimiento neuropsicológico en el TEPT. Así, la comorbilidad psiquiátrica (principalmente con otros trastornos de ansiedad) y el nivel de inteligencia premórbido influyen en el rendimiento en las pruebas y pueden contaminar los resultados.

Eren-Kooak et al (2009) estudian por primera vez las funciones cognitivas en población clínica diagnosticada de TEPT tras una catástrofe natural, y describen afectación en los procesos de monitorización y organización del material presen-

tado en la prueba, tanto en el grupo de TEPT resuelto como en los que todavía seguían cumpliendo los criterios para el trastorno (24). Al contrario de otros trabajos (9), en su muestra, el nivel educativo y el CI previo no son definidos como factores protectores, sino como moduladores de la permanencia del TEPT, promoviendo una recuperación más temprana. Otra función cognitiva afectada en el TEPT es la atención. En los sujetos con TEPT demorado y secundario a lesión orgánica están comprometidas la atención sostenida y alternante, además de presentar fallos de memoria (25). Schweizer y Dalgleish (2011) también describen alteraciones en atención focalizada y en la sostenida cuando emplean estímulos con contenido emocional (26). Aupperle, Melrose, Stein y Paulus (2008) describen fallos en el control inhibitorio (27), que se reducen tras el tratamiento psicológico bajo enfoque cognitivo-conductual (28).

La afectación mnésica es la más citada por los autores. Prácticamente todos los estudios sobre TEPT y alteraciones de memoria describen la influencia del córtex prefrontal dorsolateral en la recuperación de episodios relacionados con el trauma (flashbacks) (29). La corteza frontal se ha relacionado con los juicios de relevancia, la frecuencia del material presentado, el aprendizaje asociativo, la metamemoria, la organización del material a recordar (empleo de estrategias de procesamiento profundo), y la memoria de la fuente; aspectos implicados en las memorias traumáticas (30). Blumenfeld et al (2007) encuentran en población no clínica una mayor especialización hemisférica en la recuperación voluntaria (córtex derecho) e involuntaria (córtex izquierdo) de memorias episódicas (21). Sin embargo, en sujetos diagnosticados de TEPT, se ha hallado un patrón de activación contrario. El recuerdo de un evento traumático, en respuesta, por ejemplo, a un estresor percibido, está relacionado con la desinhibición del córtex paralímbico, las áreas sensoriales primarias y estructuras subcorticales (como la amígdala y el hipocampo), simultánea a una hipofuncionalidad frontal (inactivación del córtex prefrontal dorsolateral) (31). Este modelo de organización de las memorias autobiográficas fue planteado por Conway (2000) y replicado por otros autores, que encuentran que los pacientes con daño cerebral de gravedad moderada a severa mostraban una deficiente selección y actualización en la recuperación tanto de detalles específicos, o memoria episódica, como de eventos generales o conocimiento semántico (32-33). Berthier, Kulisevsky, Fernández Benítez y Gironell (1998) también encuentran un patrón de respuesta similar en sujetos con daño cerebral adquirido tras accidentes de tráfico (25). En referencia al momento de aparición de las memorias traumáticas y su relación con la alteración en los circuitos cerebrales, se plantea que únicamente tienen lugar tras la exposición a algún estímulo relacionado, y no puede darse de forma espontánea (34-35); mientras que otros autores afirman que es posible posponer la aparición de dichos síntomas (TEPT demorado) a pesar de estar expuestos a eventos que puedan actuar como disparadores, debido al papel oxidativo del estrés sobre las estructuras cerebrales implicadas (36).

Desde una perspectiva del procesamiento de la información, las memorias traumáticas o flashbacks son el resultado de la integración y contextualización ineficaz de episodios en la memoria semántica (37-38). Las memorias de acontecimientos traumáticos tienen las siguientes características: son persistentes en el tiempo (39), sin descartarse la posibilidad de que varíen su contenido (40), tienen un carácter premonitorio y no son una reproducción exacta del acontecimiento (36), son inexactas (hay una pérdida de información, al igual que sucede con los acontecimientos no estresantes (34), son desorganizadas (41), tienen carácter de viveza (consecuente a una mayor activación fisiológica), y están elicítadas mayoritariamente ante estímulos visuales. La característica de desestructuración en su contenido ha sido descrita como un factor pronóstico del TEPT (34), algunos autores encuentran que esta desestructuración persiste tras el tratamiento psicológico (42). También la sensación de realidad, las interpretaciones negativas sobre los recuerdos y la supresión voluntaria de pensamientos referidos a los flashbacks son factores predictores del curso del TEPT (43).

Tal y como se ha señalado más arriba, algunos autores han llegado a defender la posibilidad de diagnosticar TEPT en sujetos que han sufrido amnesia postraumática, opinión que no es compartida por todos los autores. Berthier et al (1998) describen dos casos en los que los criterios diagnósticos de TEPT sólo llegan a cumplirse tras un daño cerebral traumático que ocurrió varios meses después del acontecimiento traumático, mientras que en el período previo los sujetos tenían una amnesia completa del evento desagradable. Los autores plantean que esta recuperación a posteriori sería resultado de la desinhibición de las memorias traumáticas, y otorgan al hemisferio derecho (zonas límbicas, paralímbicas y visuales) un mayor protagonismo en dicha recuperación (25). En defensa de la comorbilidad entre TEPT y amnesia postraumática, se encuentra que los sujetos que presentan estos dos cuadros tienen una sintomatología particular (por ejemplo presentan menos síntomas disociativos y de reexperimentación) y podrían llegar a constituir una nueva clase de TEPT (44-45).

Al contrario, otros autores califican a la amnesia postraumática como un factor protector para desarrollar un TEPT; pero en sus estudios, la variable tiempo no confirma esta idea y encuentran que la vulnerabilidad a desarrollar el trastorno es mayor a medida que transcurre más tiempo desde el acontecimiento traumático (11, 46). Según Gil, Zilberman, Koren y Klein (2005), la recuperación voluntaria del evento traumático en las 24 horas siguientes a éste sería un factor de riesgo para el desarrollo del TEPT a largo plazo (47); hipótesis no apoyada por otros autores, que defienden que la reexperimentación (de carácter involuntario) es el síntoma más predictivo del desarrollo de TEPT (48). El llamado Síndrome Posconmocional es otro ejemplo de controversia sobre la etiología orgánica vs funcional y la incompatibilidad de diagnósticos, y algunos de los síntomas propuestos para este cuadro son propios a los observados también en el TEPT (49-56).

TEPT, Sueño REM y EMDR.

En los sujetos con TEPT se han observado las siguientes alteraciones en la fase REM del sueño: una mayor latencia de entrada en esta fase, menor sueño total y fragmentación de la misma, mayor cantidad de movimientos oculares rápidos, ausencia de catatonía e incremento del tono muscular. También se ha observado un incremento de la activación cortical (metabolitos de NA) e incremento de la tasa cardíaca, alteraciones en los patrones de respiración, pesadillas y terrores nocturnos. Tanto el insomnio como las alteraciones específicas en la fase REM se han considerado factores de riesgo y mantenedores al del TEPT (43, 57-59).

Algunos autores explican la presencia de las memorias intrusivas en base a la mayor activación o saliencia durante su codificación en la fase REM del sueño. Durante el sueño se produce la integración y consolidación de las memorias, mediante el intercambio de información entre el hipocampo y el córtex cerebral (60). De esta forma, los conocimientos episódicos se trasladan desde el hipocampo al córtex prefrontal, una vez que se ha extraído su significado y se ha integrado en una de las múltiples redes de conocimiento. Algunos autores han comprobado que los sujetos con TEPT presentan ciertas anormalidades en los patrones electrofisiológicos que relacionan con la falta de integración de las memorias durante esta fase del sueño (55). Los movimientos oculares rápidos de la fase REM, y la activación amigdalina conjunta, se han relacionado con la formación y consolidación de las memorias emocionales, frente al sueño no REM, más implicado en la consolidación de memorias explícitas o declarativas (61).

En base al protagonismo dado al sueño REM en la consolidación y recuperación de las memorias traumáticas, en la década de los 80 se comenzó a estudiar la importancia del sueño REM y, concretamente, de algunas de sus características, en el diseño de tratamientos para el TEPT. Desde su descubrimiento por F. Shapiro (62), la terapia EMDR (o de desensibilización y reprocesamiento mediante movimientos oculares) ha demostrado ser eficaz para el tratamiento, entre otros trastornos, del TEPT (63-64); y algunos autores han descrito su eficacia de su aplicación tras una única sesión (65). El reducido volumen de la sustancia gris en la corteza cingulada, parahipocámpal e insular, que correlaciona con algunos de los síntomas del TEPT, se ha relacionado con la mayor efectividad de esta técnica (66). Hasta la actualidad no existe un acuerdo sobre qué mecanismos o aspectos de la técnica EMDR son los realmente eficaces; pero una de las hipótesis más respaldadas es la que defiende que la producción de los cambios fisiológicos que se producen durante el sueño REM (alterados en los sujetos con TEPT), y que se replican al aplicar la técnica, podría ser el factor que explique su eficacia (64, 67). El empleo de movimientos oculares bilaterales, como del tapping o golpeteo, actúan sobre la conectividad interhemisférica, y disminuyen el nivel de actividad cerebral (refleja-

do en el paso a ondas gamma), facilitándose de esta forma la recuperación y consolidación de las memorias autobiográficas (68). En conclusión, se puede decir que los componentes de exposición voluntaria ante el episodio traumático, facilitada por los movimientos bilaterales que reducen el impacto emocional de la exposición (36, 69), la desensibilización resultado de esta exposición prolongada, la toma de conciencia corporal, la reinterpretación e integración del evento traumático; y los cambios que se producen a nivel cerebral pueden estar detrás de la efectividad de esta técnica. Además de los tratamientos eficaces para el TEPT (70-71), la eficacia del EMDR es superior a otras técnicas como las corporales (72) o la estimulación magnética transcraneal. (73).

Discusión:

En este trabajo se han descrito los hallazgos neuroanatómicos y neurofisiológicos en el TEPT, y la relación entre éste, el sueño y el daño cerebral. Teniendo en cuenta la imposibilidad de establecer una relación causal entre la sintomatología del TEPT y las alteraciones cerebrales, junto a las limitaciones metodológicas que no permiten generalizar las observaciones; la afectación neuropsicológica de los pacientes con TEPT comprende: un déficit ejecutivo en el control de la información procesada (recuperación involuntaria de imágenes del trauma), y en la focalización y el mantenimiento atencional sobre estímulos relacionados con el evento traumático (que podría responder a la conductas de evitación características). A nivel estructural, la reducción del tamaño hipocampal (siendo el tiempo de exposición al estresor la variable más consistente en los estudios revisados y que actuaría como moduladora de la gravedad de esta reducción) y del córtex prefrontal dorsolateral son los hallazgos más prevalentes. Desde una perspectiva funcional, la mayoría de los estudios describen la hiperactivación del córtex somatosensorial, de estructuras subcorticales límbicas (núcleo estriado, amígdala) y del sistema hormonal del eje hipotalámico, de forma simultánea a la hipoactivación del córtex prefrontal dorsolateral. El perfil de rendimiento neuropsicológico más repetido muestra afectación en los procesos de memoria (aprendizaje de nueva información y manipulación de ésta) y atencionales. La recuperación involuntaria de información episódica (flashbacks), podría estar relacionada con alteraciones en el sueño REM, en base al papel que tiene esta fase del sueño en la consolidación de este tipo de memorias. La existencia de daño cerebral traumático y amnesia del episodio no imposibilitaría el desarrollo posterior del TEPT, teniendo en cuenta que los factores ambientales o externos relacionados con el trauma serían los disparadores de la recreación de dichos episodios.

Sin llegar a haber un acuerdo en relación a los mecanismos explicativos de la eficacia de la terapia EMDR, se plantea que el potencial de esta técnica reside en su actuación sobre los procesos neuropsicológicos que parecen estar alterados en los sujetos con TEPT, principalmente el sueño REM.

Sería recomendable realizar nuevas investigaciones que resuelvan las dificultades metodológicas encontradas en los trabajos analizados, con el objetivo de poder diseñar un abordaje neuropsicológico de las dificultades cognitivas halladas en estos pacientes. Entrenar la focalización y mantenimiento atencional, la atención selectiva e inhibición de interferencias; junto al empleo de estrategias de codificación, almacenamiento y recuperación de la información desde niveles profundos o significativos, representaría un abordaje más global de estos pacientes; y permitiría comparar la eficacia de un tratamiento completo y multidimensional (que incluya la rehabilitación neuropsicológica) con los tratamientos psicológicos actuales.

BIBLIOGRAFÍA:

(1) Yamamoto S, ShiroTakei S M, Fuchikami M, Matsuki A, Yamawaki S, Liberzon I. Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety* 2009; 26; 1110-1117.

(2) Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent A, et al. Reduced Posterior Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(7); 1087-1091.

(3) Daniels JK, Frewen P, McKinnon MC, Lanius RA. Default mode alterations in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma: a developmental perspective. *J Psychiatry Neuroscience* 2011; 36(1); 56-59.

(4) Martín Ayala, R.; De Paúl Ochotorena, J. Trastorno por estrés postraumático en víctimas de situaciones traumáticas. *Psicothema* 2004; 16(1); 45-49.

(5) Brewin C R, Gregory J D, Lipton M, Burgess N. Intrusive Images in Psychological Disorders: Characteristics, Neural Mechanisms, and Treatment Implications. *Psychological Review* 2010; 117 (1); 210-232.

(6) Wang Z, Neylan T C, Mueller S.G., Lenoci M, Diana, Truran D, et al. Magnetic Resonance Imaging of Hippocampal Subfields in Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry* 2010; 67(3); 296-303.

(7) Karl A, Schaefer M, Malta L S, Dorfel D, Rohledera A W. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2006; 30; 1004-1031.

(8) Woon F L, Sood S, Hedges D W. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010; 34; 1181-1188.

(9) Woon F L; Dawson W. Amygdala Volume in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta- Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 21; 5-12.

- (10) Woon F L, Hedges D W. Gender Does Not Moderate Hippocampal Volume Deficits in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Hippocampus* 2011; 21; 243–252.
- (11) Glaesser J, Neuner F, Lütgehetmann R, Schmidt R., Elbert T. Posttraumatic Stress Disorder in patients with traumatic brain Injury. *BMC Psychiatry* 2004 (4); 1-6.
- (12) Eckart, C, Stoppel C, Kaufmann J, Tempelmann C, Hinrichs H, et al. Structural alterations in lateral prefrontal, parietal and posterior midline regions of men with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neuroscience* 2011; 36(3); 176-86.
- (13) Lanius R A, Williamson P C, Densmore M, Boksman K, Arts M, Madhulika A, et al. Neural Correlates of Traumatic Memories in Posttraumatic Stress Disorder: A Functional MRI Investigation. *Am J Psychiatry* 2001; 158; 1920–1922.
- (14) LeDoux J E. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience* 2000; 23; 155–184.
- (15) Otte C, Lenoci M, Metzler T, Yehuda R, Marmar C R, Neylan T C. Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Activity and Sleep in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30; 1173–1180.
- (16) Shin L M, Lasko N B, Macklin M L, Karpf R D, BA; Milad M R, et al. Resting Metabolic Activity in the Cingulate Cortex and Vulnerability to Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2009; 66(10); 1099-1107.
- (17) Koenigs M, Huey E D, Raymont V, Cheon B, Solomon J, Wassermann E M, et al. Focal brain damage protects against post-traumatic stress disorder in combat veterans. *Natural Neuroscience* 2008; 11(2); 232–237.
- (18) Falconer E, Bryant R, Felmingham K L, Kemp A, Gordon K. The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Neuroscience* 2008; 33(3); 413–422.
- (19) Morey R A, Dolcos F, Petty C M, Cooper D A, Hayesa J P, LaBarb K S, et al. The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Research*. 2009; 43(8); 809–817.
- (20) Milad M R, Pitman R K, Ellis C B, Gold A L, Shin L M, Lasko N B et al. Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry* 2009; 15; 66(12); 1075–1082.
- (21) Blumenfeld, R.S, Ranganath, C. Prefrontal Cortex and Long-Term Memory Encoding: An Integrative Review of Findings from Neuropsychology and Neuroimaging. *Neuroscientist* 2007, 13(3); 280–291.
- (22) Segman R H, Cooper-Kazan R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, et al Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry* 2002; 7; 903–907
- (23) Lewine J D, Thoma R J, Provençal S R, Edgar C, Miller G A, Caniv J M. Abnormal Stimulus-Response Intensity Functions in Posttraumatic Stress Disorder: An Electrophysiological Investigation. *Am J Psychiatry* 2002; 159; 1689–1695.
- (24) Eren-Koak, E., Kilia C., Aydın I., Hızlı F.G. Memory and prefrontal functions in earthquake survivors: differences between current and past post-traumatic stress disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119; 35–44.
- (25) Berthier M L, Kulisevsky J, Fernández Benítez J A, Gironell A. Reactivation of posttraumatic stress disorder after minor head injury. *Depression and anxiety* 1998, (8); 43–47.
- (26) Schweizer, S.; Dalgleish, T. Emotional working memory capacity in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Behavioral Research Therapy* 2011; 49(8): 498–504.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (27) Aupperle R L, Melrose A J, Stein M B, Paulus M P. Executive function and PTSD: Disengaging from trauma. *Neuropharmacology* 2011; 1-9.
- (28) Walter K H, Palmieri PA, Gunstad J. More than Symptom Reduction: Changes in Executive Function Over the Course of PTSD Treatment. *Journal of Traumatic Stress* 2010; 23 (2), 292–295.
- (29) Hall, N.M.; Gjedde, A., Kupers, R. Neural mechanisms of voluntary and involuntary recall: A PET study. *Behavioural Brain Research* 200; 186, 261–272.
- (30) Dobbins, I.G.; Simons, S.J, Schacter, D.L. fMRI Evidence for Separable and Lateralized Prefrontal Memory Monitoring Processes. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2004; 16 (6); 908–920.
- (31) Diamond D.M. Campbell, A.C, Park C.R., Halonen, J, Zoladz, P.R. The Temporal Dynamics Model of Emotional Memory Processing: A Synthesis on the Neurobiological Basis of Stress-Induced Amnesia, Flashbulb and Traumatic Memories, and the Yerkes-Dodson Law. *Neural Plasticity* 2007; 1-33.
- (32) Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review* 2000; 107(2); 261-288.
- (33) Coste C, Agar N, Petitfour E, Quinette P, Guiller - Girard B, Azouvi P, Piolino P. Exploring the roles of the executive and short-term feature- binding functions in retrieval of retrograde autobiographical memories in severe traumatic brain injury. *Cortex* 2011; 47; 771 -786.
- (34) Brewin, C.R. Autobiographical memory for trauma: Update on four controversies. *Memory* 2007, 15 (3), 227-248.
- (35) Geraerts E, Lindsay S, Merckelbach H, Jelicic M, Raymaekers L, Arnold M, et al. Cognitive Mechanisms Underlying Recovered-Memory Experiences of Childhood Sexual Abuse. *Psychological Science* 2009; 20 (1); 92-98.
- (36) Brewin C R, Gregory J D, Lipton M, Burgess N. Intrusive Images in Psychological Disorders: Characteristics, Neural Mechanisms, and Treatment Implications. *Psychological Review* 2010; 117 (1); 210–232.
- (37) Bombardier C H, Fann J R, Temkin N, Esselman P C, Pelzer E, Keough M, et al. Posttraumatic Stress Disorder Symptoms During the First Six Months After Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2006; 18; 501–508.
- (38) Daniels J K, McFarlane A C, MD; Bluhm R L, Moores K A, Clark C R, PhD; Shaw M E. Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35(4); 258-266.
- (39) Hiskeya S., Luckiea M., Daviesa S, Brewin, C.R. The phenomenology of reactivated trauma memories in older adults: A preliminary study. *Aging & Mental Health* 200; 12 (4); 494–498.
- (40) Zola, S.M. The Neurobiology of Recovered Memory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1997; 9; 449-459.
- (41) Rubin D C, Boals A, Berntsen D. Memory in Posttraumatic Stress Disorder: Properties of voluntary and involuntary, traumatic and non-traumatic autobiographical memories in people with and without PTSD symptoms. *J Exp Psychol Gen.* 20 ;137(4); 591–614.
- (42) Jones C, Harvey A G, Brewin C R. The organisation and content of trauma memories in survivors of road traffic accidents. *Behaviour Research and Therapy* 2007; 45: 151–162.
- (43) Mellman T A, Pigeon W R, Nowell P D. Relationships Between REM Sleep Findings and PTSD Symptoms During the Early Aftermath of Trauma. *Journal of Traumatic Stress* 200, 20 (5); 893–901.
- (44) Jones C, Harvey A G, Brewin C R. Traumatic Brain Injury, Dissociation, and Posttraumatic Stress Disorder in Road Traffic Accident Survivors. *Journal of Traumatic Stress* 2005; 18 (3); 181-191.

- (45) McMillan TM. Post-traumatic stress disorder following minor and severe closed head injury: 10 single cases. *Brain Inj.* 1996; 10(10); 749-758.
- (46) Gil S, Caspi Y, Ben-Ari I, Klein E. Memory of the Traumatic Event as a Risk Factor for the Development of PTSD: Lessons from the Study of Traumatic Brain Injury. *CNS Spectr* 2006; 203-207.
- (47) Gil S, Zilberman I, Koren D, Klein, E. Does Memory of a Traumatic Event Increase the Risk for Posttraumatic Stress Disorder in Patients With Traumatic Brain Injury? A Prospective Study. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162; 963-969.
- (48) Bryant R A, Harvey A.G. Relationship Between Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder Following Mild Traumatic Brain Injury. *Am J Psychiatry* 1998; 155; 625-629.
- (49) Muñoz-Céspedes J.M., Pelegrín-Valero C, Tirapu-Ustarroz J, Fernández-Guinea S. Sobre la naturaleza, diagnóstico y tratamiento del síndrome posconmocional. *Revista de Neurología* 1998; 27 (159); 844-853.
- (50) Pelegrín Valero C, Fernández Guinea S, Tirapu Ustarroz J., Muñoz Céspedes J.M. Diagnóstico diferencial del síndrome posconmocional. *Revista de Neurología* 2001; 32 (9); 867-884.
- (51) Parker R S. Recommendations for the revision of DSM-IV diagnostic categories for comorbid posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 2002; 17; 131-143.
- (52) Chamelien L, Feinstein A. The Effect of Major Depression on Subjective and Objective Cognitive Deficits in Mild to Moderate Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2006; (18); 33-38.
- (53) Kennedy J E , Jaffee M S, Leskin G A, Stokes J W, Leal F O, Fitzpatrick P J. Posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder-like symptoms and mild traumatic brain injury. *JRRD* 2007; 44, (7), 895-920.
- (54) Tsanadis J, Montoya E, Hanks R A, Millis S R, Fichtenberg N L, Axelrod BN. Brain injury severity, litigation status, and self-report of postconcussive symptoms. *The Clinical Neuropsychologist* 2008, 22; 1080-1092.
- (55) Vanderploeg, R.D, Belanger, H.G., Curtis, G. Mild Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder and Their Associations With Health Symptoms. *Archives of Physical Medical Rehabilitation* 2009; 90; 1084-1093.
- (56) Stein M.B, McAllister T.W. Exploring the Convergence of Posttraumatic Stress Disorder and Mild Traumatic Brain Injury. *Am J Psychiatry* 2009; 15; 1-9.
- (57) La Marche L.J., De Koninck J. Sleep Disturbance in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A review. *J Clinical Psychiatry* 2007, 68, 1257-1270.
- (58) Van Der Helm E, Walker M P. Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing. *Psychol Bull.* 2009; 135(5): 731-748.
- (59) Mellman T A. A Human Model That Suggests a Role for Sleep in the cognitive Neuropsychology of PTSD and Recovery. *Sleep* 2009, 32, (1); 9-10.
- (60) Schretlen D J, Shapiro D M. A quantitative review of the effects of traumatic brain injury on cognitive functioning. *International Review of Psychiatry* 2003; 15; 341-349.
- (61) Wagner U, Gais S, Born J. Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learning and Memory* 2011, 8; 112-119.
- (62) Shapiro, F, Maxfield, L. EMDR: Information Processing in the treatment of trauma. *Journal of Clinical Psychology* 2002; 58 (8); 933- 946.

ORIGINALES Y REVISIONES

(63) Bossini L, Fagiolini A, Castrogiovanni P. Neuroanatomical Changes After Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Treatment in Posttraumatic Stress Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 2008, 19(4), 457-458.

(64) Shapiro, F. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): evaluation of controlled PTSD research. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1996; 27(3):209-18.

(65) Tirapu, J, Alcaiza, C., Arrondo, A., Górriz, F., Hernández, R., Lapeña, P et al. Tratamiento del trastorno por estrés postraumático mediante la desensibilización por movimientos oculares. *Psiquis*, 2001, 22(2), 80-88.

(66) Nardo D, Högberg G, Looi J C, Larsson S, Hällström T, Pagani M. Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *Journal of Psychiatric Research* 2010; 44; 477-485.

(67) Stickgold, R. EMDR: A putative Neurobiological Mechanism of action. *Journal of Clinical Psychology* 2002; 58 (1), 61-75.

(68) Propper R E, Pierce J, Geisler M W, Christman S D, Bellorado N. Effect of Bilateral Eye Movements on Frontal Interhemispheric Gamma EEG Coherence Implications for EMDR Therapy. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2007, 195, (9), 785-788.

(69) Jeffries FW, Davis P. What is the Role of Eye Movements in Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) for Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)? A Review. *Behav Cogn Psychother*. 2012; 29; 1-11.

(70) Hackmann A, Ehlers A, Speckens A, Clark D N. Characteristics and Content of Intrusive Memories in PTSD and Their Changes With Treatment. *Journal of Traumatic Stress*, 2004; 17; (3); 231-240.

(71) Rabe S., Zoellner T., Beauducel A., Maercker A., Karl A. Changes in Brain Electrical Activity After Cognitive Behavioral Therapy for Posttraumatic Stress Disorder in Patients Injured in Motor Vehicle Accidents. *Psychosomatic Medicine* 2008; 70; 13-19.

(72) Karatzias T, Power K, Brown K, McGoldrick T, Begum M, Young J, et al. A Controlled Comparison of the Effectiveness and Efficiency of Two Psychological Therapies for Posttraumatic Stress Disorder Eye Movement Desensitization and Reprocessing vs. Emotional Freedom Techniques. *Journal of Nervous Mental Disease* 2011; 199, 372-378.

(73) Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2004; 161; 515-524.