

Aspectos Neurobiológicos y Neuropsicológicos del trastorno por estrés postraumático

Neurobiological and Neuropsychological contents in posttraumatic stress disorder

Raquel Seijas Gómez

Recibido: 01/02/12

Aceptado: 01/10/12

Resumen

En la actualidad, encontramos numerosa bibliografía sobre los hallazgos cerebrales en el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT). Se han revisado los estudios publicados en la última década, tratando de determinar las alteraciones estructurales y/o funcionales más prevalentes, y que podrían correlacionarse con la sintomatología característica del TEPT. En base al rendimiento cognitivo característico de estos pacientes, se plantea la rehabilitación neuropsicológica de cara a potenciar la eficacia de los tratamientos psicológicos establecidos para este trastorno.

Palabras Clave: Neuropsicología. Trastorno por estrés postraumático. Flashbacks. EMDR.

Summary

Currently, we have enough literature on brain findings in pos-traumatic stress disorder (PTSD). Studies published in the last decade have been reviewed studies, trying to determine the functional and/or structural alterations more prevalent, and that might correlate with the PTSD symptoms. Regarding to cognitive performance in these patients, we purpose a neuropsychological rehabilitation to the effectiveness of psychological treatments established for this disorder.

Key words: Neuropsychology. Posttraumatic Stress Disorder. Flashbacks. EMDR.

Psicóloga Interna Residente. Hospital Universitario Son Espases.
Palma de Mallorca.

Correspondencia: Dra. Raquel Seijas Gómez
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valdemossa, 79
07010 Palma. Illes Balears.
Correo electrónico: raquel.seijas@ssib.es

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT a partir de ahora) se incluye en los sistemas de clasificación diagnóstica dentro de los Trastornos de Ansiedad, y se caracteriza por la aparición de síntomas característicos que siguen a la exposición a un acontecimiento estresante y extremadamente traumático, donde el individuo se ve expuesto a hechos que representan un peligro real para su vida o cualquier otra amenaza para su integridad física. Este síndrome incluye la reexperimentación del hecho traumático, la evitación de los estímulos asociados a él, el embotamiento de la capacidad de respuesta y síntomas persistentes de activación; provocando todos ellos un deterioro significativo a nivel laboral, social o de otras áreas importantes y durante al menos un mes de duración (Asociación Americana de Psiquiatría, 2002).

Desde su inclusión en la tercera edición del DSM en la década de los ochenta (DSM-III, 1980), numerosos estudios han abordado tanto la fenomenología, en diferentes poblaciones y con diferentes acontecimientos desencadenantes, como los aspectos relativos al tratamiento psicológico y farmacológico. Los avances en la tecnología biomédica han permitido estudiar la anatomía y la fisiología cerebral de los pacientes diagnosticados de TEPT. En estos estudios se han empleado, tanto muestras animales (Yamamoto, ShiroTakei, Fuchikami, Matsuki, Yamawaki y Liberzon, 2009), como muestras humanas. En la última década son varios los estudios que emplean muestras de militares y población civil, expuesta a acontecimientos traumáticos con agente causal humano como: atentados, víctimas de agresiones sexuales, violencia machista, accidentes automovilísticos (Shively y Perl, 2012); o natural, como huracanes, terremotos, inundaciones (Eren-Koak, Kılıca, Aydın y Hizli, 2009), y también población infantil con antecedentes de algún tipo de maltrato físico o psicológico.

Estos trabajos reflejan alteraciones cerebrales anatómicas y funcionales, principalmente en la amígdala, el córtex frontal dorsolateral, ventromedial y cingulado, y el hipocampo (Hughes y Shin, 2011). También destacan alteraciones a nivel psicofisiológico (Díaz Marsá; Molina, Lozano y Carrasco Perera, 2000; Ruiz Solís; Mingote; Fernández Salas; Gozalo; Varela, y Gómez de la Cámara, 2000).

A pesar de las diferencias metodológicas y los sesgos de los estudios, suele haber coincidencia en las zonas afectadas, incluso en estudios publicados más de una década después y que emplean muestras diferentes (Jones y Moller, 2011). Algunos estudios encuentran que en pacientes diagnosticados de TEPT, el rendimiento neuropsicológico compromete, además de a la memoria, a otras funciones (Moore, 2009). Partiendo de los déficits encontrados, son varios los estudios que tratan de estudiar los efectos que la psicoterapia produciría a nivel neurobiológico (Vázquez Rivera, Gómez Magariños, y González-Blanch, 2010), aunque no se obtienen resultados consistentes debido a variabilidad metodológica de los trabajos analizados.

A pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios y la imposibilidad de establecer una relación causal y generalizar los resultados, la replicación de algunos hallazgos nos lleva a plantear en este trabajo las bases neurobiológicas del TEPT, y a proponer un abordaje neuropsicológico en los programas de intervención con estos pacientes.

MÉTODO

Se ha realizado una búsqueda de artículos sobre neurobiología y neuropsicología del TEPT en plataformas bibliográficas y bases de datos. Los criterios de búsqueda eran los siguientes: artículos de revisión o metanálisis, con muestras de población adulta, y publicados entre 2000 y 2012. Empleando estos términos de búsqueda se obtienen menos de 15 trabajos en las bases de datos, por lo que, en base a los hallazgos comunes a los estudios, se amplían los términos de búsqueda para obtener datos sobre el perfil neuropsicológico y el tratamiento del TEPT.

RESULTADOS

Presentamos a continuación los temas comunes en los artículos analizados y que se describirán en este trabajo.

MAPA CEREBRAL EN EL TEPT

El Hipocampo es una de las estructuras límbicas más citada en los trabajos analizados. Algunos estudios de neuroimagen encuentran una reducción en su volumen, que afecta principalmente

ESTRUCTURAS y ÁREAS CEREBRALES: amígdala, hipocampo, córtex prefrontal ventromedial, córtex cingulado anterior, ínsula.

MOLÉCULAS: cortisol, serotonina, MAO-B, Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina, Serotonina, Linfocitos.

PRUEBA EMPLEADA: RMf, RED, SPECT, Medida Volumétrica, Potenciales evocados, EEG, marcadores genéticos.

Plataformas: EBSCO-HOST/ PubMed y PSICODOC. Términos empleados: PTSD and Neurobiology, PTSD and Neuropsychology, TEPT y Neurobiología, TEPT y Neurobiología.

a la sección CA3, al giro dentado y a zonas posteriores; y tras una exposición permanente a glucocorticoides; junto a una disminución del volumen en la región CA1 (Wang, Neylan, Mueller S.G et al, 2010), y que aparece lateralizada en el hemisferio derecho (Karl, Schaefer, Malta S et al. 2006). Otros estudios reflejan resultados opuestos, al describir una reducción volumétrica en pacientes no clínicos y que solo se hacía evidente en las muestras adultas (Woon, Sood y Hedges, 2010). La permanencia temporal de esta disminución en el volumen ha sido defendida por Bonne et al (2008), al describirla en sujetos que han experimentado el suceso traumático en su infancia y aquellos que los han sufrido en la adultez.

La disparidad de los resultados hallados sobre esta estructura puede deberse a los sesgos procedentes de otras variables muestrales, como: el nivel de inteligencia previa, la toma de medicación psicotrópica y el sexo (Hughes y Shin, 2011). En relación a la primera variable, Woon y Dawson (2009) resaltan el papel protector que tiene la llamada reserva cognitiva y la correlación de esta con el nivel de inteligencia en el desarrollo de la sintomatología de TEPT, y cómo puede llegar a estar relacionada con una menor permanencia de la sintomatología (Eren-Koak, Kılıç, Aydın y Hızlı, 2009). Otras variables contaminadoras son la toma de medicación psicotrópica, la variable 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 (Woon y Hedges, 2011).

Tal y como se ha destacado previamente, uno de los aspectos definitorios del TEPT es la reac-

ción de miedo intenso y la percepción de peligro que la persona ha experimentado ante determinado evento. Le Doux (2000) fue el primer autor que destacó el papel de una pequeña estructura cerebral en el condicionamiento del miedo, comprobando cómo la lesión de esta pequeña estructura impedía el aprendizaje asociativo aversivo. Los estudios sobre el tamaño de la amígdala en personas con TEPT son más escasos que los de neuroimagen funcional, y no parece haber un consenso entre los resultados hallados. Un reciente metaanálisis sobre la relación entre la amígdala y el TEPT (Woon y Dawson, 2009a), 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, en este caso, una muestra infantil, también descartan diferencias significativas (Glaeser, Neuner, Lütgehetmann, Schmidt y Elbert, 2004).

A nivel cortical, el TEPT crónico correlaciona con una reducción en la sustancia gris prefrontal dorsolateral, parietal y en el córtex cingulado anterior. La duración del trastorno es directamente proporcional a la reducción de sustancia gris en estas estructuras (Eckart, Stoppel, Kaufmann et al., 2011; Hughes y Shin, 2011).

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 (Lanius, Williamson, Densmore et al. 2001); describiéndose alteraciones en la amígdala, córtex cingulado anterior, el hipotálamo, y en la secreción hormonal del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) (Le Doux, 2000; Otte, Lenoci, Metzler et al, 2005; Shin, Lasko, Macklin et al, 2009). La activación de este eje está relacionado con la res-

puesta de estrés y activación del organismo, por eso ha sido incluido en muchos de los estudios sobre el TEPT. Algunos autores, han llegado a plantear la influencia que puede tener la activación disfuncional de este eje en edades tempranas y su mantenimiento a lo largo del tiempo, predisponiendo al sujeto a responder de una forma incrementada ante cualquier estímulo percibido como peligroso y actuando como factor de riesgo para el desarrollo posterior de TEPT (Yehuda, Flory, Pratchett, Buxbaum, Ising, Holsboer 2010). Estos mismos autores, además del grupo de trabajo de Daniels (Daniels, Frewen, McKinnon y Lanius 2011), llegan a describir un modelo sobre la influencia del maltrato infantil en la fisiopatología cerebral (disfuncionalidad en el eje HPA, hipervigilancia y respuesta incrementada ante estímulos neutros) y el desarrollo emocional (anunciando alteraciones en la regulación afectiva y la autoconciencia y la empatía). La exposición temprana a estresores incidiría en el patrón de reactividad del sistema nervioso, mediante una alta tasa de respuestas en reposo y/o alta tasa de respuestas de miedo (la tensión sanguínea e hiperactividad noradrenérgica permiten distinguir entre sujetos clínicos y no clínicos en población militar, además de incidir en el sistema opiáceo endógeno (Martín y De Paúl, 2004).

Otra estructura cerebral que parece estar afectada en el TEPT es el córtex prefrontal ventromedial, implicado tanto en la evaluación de la relevancia de los estímulos del medio, como en la expresión emocional (Tirapu Ustároz, Rios Lagos, Maestú Unturbe, 2011). La hiperactivación, o bajo umbral de reactividad característica de los sujetos diagnosticados de TEPT, podría estar relacionada con la hiperactivación del estriado y del córtex somatosensorial; junto a una hipoactivación simultánea del córtex prefrontal orbitofrontal derecho. Los sujetos que presentaban este patrón de respuesta cerebral tenían dificultades para inhibir respuestas motoras en tareas como el paradigma Go-No go, y dicha capacidad aparecería lateralizada en el córtex derecho (Falconer, Bryant, Felmingham, Kemp y Gordon, 2008).

Hay que destacar que las alteraciones en las estructuras cerebrales mencionadas, podrían estar afectadas antes de desarrollarse el trastorno, y ser un factor de riesgo para el desarrollo del mismo

(Milad, Pitman, Ellis, Gold, Shin, Lasko et al, 2009). Además, algunos autores defienden la vulnerabilidad genética en este trastorno (Blumenfeld y Ranganath, 2007); implicando principalmente a los genes reguladores de la producción de DA, 5HT GABA, NA, y CREB, entre otros (Segman, Cooper-Kazan, Macciardi et al, 2002). El registro electroencefalográfico anormal se ha planteado también como variable predisponente al TEPT, y que incluso permanecería alterada tras la recuperación temporal del episodio traumático; afectando al córtex cingulado anterior, tálamo y córtex prefrontal ventromedial (Lewine, Thomas, Provencal, Edgar, Miller y Caniv, 2002).

RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN EL TEPT

Los estudios analizados son inconsistentes respecto al perfil de rendimiento neuropsicológico en el TEPT, porque, de nuevo, el rendimiento cognitivo puede haber estado influido por variables como la comorbilidad con otros trastornos de ansiedad y el nivel de inteligencia premórbida (Kocac et al, 2009).

En pacientes con TEPT y daño cerebral adquirido, se han visto alteraciones en las funciones de: atención focalizada, sostenida, alternante y selectiva; memoria a largo plazo y memoria de trabajo (Morey et al 2009; Brenner, Ladley-O'Brien, Harwood, Filley, Kelly, Homaifar, Adler, 2009; Schweizer y Dalgleish 2011; Coste, Agar, Petitfour, Quinette, Guiller - Girard, Azouvi y Piolino, 2011), y control inhibitorio (Aupperle, Melrose, Stein, Paulus, 2008). A grandes rasgos, todos los estudios señalan una hiperactivación de zonas implicadas en el procesamiento emocional (amígdala, áreas sensoriales primarias) y la hipoactivación de áreas cerebrales (principalmente córtex prefrontal dorso-lateral) implicadas en la monitorización e integración de estos episodios en la memoria semántica, produciéndose así los flashbacks (Bombardier, Fann, Temkin, Esselman, Pelzer, Keough, et al, 2006, Diamond, Campbell, Park, Halonen y Zoladz, 2007; Geraerts, Lindsay, Merkelbach, Jelicic, Raymaekers, Arnold, et al, 2009; Daniels, McFarlane; Bluhm, Moores, Clark, Shaw, 2010). En relación a esto, algunos autores han llegado a relacionar el desarrollo del TEPT, demorado por el

papel oxidativo del estrés en el hipocampo (Brewin et al., 2010). Algunos autores han llegado a describir una especialización hemisférica para la recuperación voluntaria e involuntaria de estos eventos, opuesta a la hallada en población no clínica (Blumenfeld et al., 2007).

Las memorias de acontecimientos traumáticos se han categorizado como persistentes en el tiempo (Hiskeya, Luckiea, Daviesa y Brewin, 2008; Hackmann, Ehlers, Speckens y Clark, 2004), aunque con posibilidad de que pudiesen variar su contenido (Zola, 1997), premonitorias (Brewin, Gregory, Lipton y Burgess, 2010), inexactas (Brewin, 2007), con carácter de viveza (consecuente a una mayor activación fisiológica), elicitadas mayormente ante estímulos visuales (frente a los verbales), y desorganizadas (Rubin, Boals y Berntsen, 2008). Esta desorganización en los contenidos (Brewin, 2007a), la sensación de realidad de las mismas, las interpretaciones negativas y la supresión de pensamientos referidos a ellas son factores predictores del curso del TEPT (Mellman, Pigeon y Nowell, 2007). Sin embargo, los resultados de otros estudios no reflejan una mayor estructuración de estas memorias tras el tratamiento psicológico (Jones, Harvey y Brewin, 2007b), mejorando sin embargo otras funciones cognitivas superiores (Walter, Palmieri y Gunstad, 2009).

En varios trabajos, el carácter intrusivo e involuntario de los flashbacks se ha explicado aludiendo al papel del sueño en la codificación de las mismas; durante el sueño cuando se produce la integración y consolidación de las memorias, gracias al trasvase de información desde el hipocampo hacia el córtex prefrontal (Schretlen y Shapiro, 2003). Concretamente, las características de la fase REM del sueño (los movimientos oculares rápidos y la activación amigdalina) 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 (Wagner, Gais y Born, 2011). Algunos autores han caracterizado el patrón de sueño en los sujetos con TEPT, defendiendo que, al igual que el insomnio (La Marche y De Koninck, 2007), las alteraciones halladas serían factores de riesgo para el desarrollo del TEPT (Mellman, 2009). Así, varios trabajos describen una fragmentación del sueño REM (Van

der Helm y Walker, 2009), una mayor latencia de entrada en esta fase, menor sueño total, mayor cantidad de movimientos oculares rápidos (Mellman, Pigeon y Nowell, 2007), y alteraciones electrofisiológicas como incremento del tono muscular, incremento de la activación cortical (metabolitos de NA), incremento de la tasa cardíaca, alteraciones en los patrones de respiración, pesadillas y terrores nocturnos (La Marche y De Koninck, 2007a; Vanderploeg, Belanger y Curtis, 2009).

Los estudios mencionados, previamente parecen dibujar el papel del sueño en la consolidación de las memorias. Sin embargo, sería interesante plantearse si sería posible desarrollar un TEPT cuando no hay una consolidación de las memorias traumáticas, como puede ocurrir en la amnesia postraumática secundaria a un traumatismo, llegando a describir un patrón diferencial o subtipo de TEPT en estos casos (Jones, Harvey, Brewin, 2005).

Los estudios al respecto son escasos, muestran opiniones opuestas y emplean muestras reducidas (Glaesser, Neuner, Lütgehetmann, Schmidt, Elbert, 2004; Gil, Caspi, Ben-Ari, Klein, 2006). Berthier et al (1998) describen por primera vez la reactivación del cuadro de TEPT tras sufrir un daño cerebral traumático y sin haber una recuperación voluntaria previa, ejemplificándolo en dos casos clínicos. Algunos autores defienden que la recuperación voluntaria del evento traumático en las 24 horas siguientes a este, sería un factor de riesgo para el desarrollo del TEPT a largo plazo (Gil, Zilberman, Koren y Klein, 2005). La falta de consenso respecto a la necesidad de que se almacenen los sucesos traumáticos se plantea, también, en el llamado Síndrome Posconmocional (Pelegrín Valero, Fernández Guinea, Tirapu Ustarriz, y Muñoz Céspedes 2001; Parker, 2002; Chamelian y Feinstein, 2006; Kennedy, Jaffee, Leskin, Stokes, Leal y Fitzpatrick, 2007; Tsanadis, Montoya, Hanks, Millis, Fichtenberg y Axelrod, 2008; Vanderploeg, Belanger, Curtis, 2009; Stein y McAllister, 2009).

NEUROPSICOLOGÍA Y TRATAMIENTO PSICOLÓGICO DEL TEPT

La Terapia Cognitivo-Conductual es el tratamiento psicológico que cuenta con mayor nivel

de evidencia científica de eficacia en el tratamiento del TEPT (Bisson y Andrew 2008). Concretamente, la exposición a los estímulos traumáticos (ya sea en vivo o en imaginación, como en el caso de la Desensibilización Sistemática o la Desensibilización mediante Movimientos Oculares Rápidos o DSMOR) es eficaz en base a la habituación de la ansiedad y el aprendizaje de que la exposición no conduce a la amenaza. En los últimos años, son varios los estudios que defienden la eficacia de esta técnica frente a otras (Cohen, Kaplan, Kotler, Kouperman, Moisa y Grissaru, 2004; Karatzias, Power, Brown, McGoldrick, Begum, Young et al, 2011); e incluso tras una única sesión de tratamiento (Tirapu, Alcaiza, Arrondo, Górriz, Hernández y Lapeña, 2001). Tampoco existe un consenso respecto a los mecanismos que se encuentran detrás de la eficacia de esta técnica (Tsanadis et al, 2008a), y se han planteado factores como los cambios fisiológicos que se darían durante el sueño REM (Tirapu et al, 2001a; Stickgold, 2002); la potenciación de las ondas gamma (Rabe, Zoellner, Beauducel, Maercker y Karl, 2008) y el incremento de la conexión interhemisférica, y la consolidación de las memorias autobiográficas (Propper, Pierce, Geisler, Christman y Bellorado, 2007), y la exposición a la imagen traumática facilitándose el proceso mediante los movimientos bilaterales (Brewin, Gregory, Lipton, Burgess, 2010). Las alteraciones estructurales halladas parecen relacionarse con la efectividad de la técnica (Bossini, Fagiolini y Castrogiovanni, 2007; Nardo, Högberg, Looi, y Pagani, 2010).

DISCUSIÓN

Hemos revisado los hallazgos neuroanatómicos y neurofisiológicos en el TEPT, así como su relación con 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, como las limitaciones metodológicas, que no permiten generalizar las observaciones; algunos estudios describen un déficit ejecutivo en el control de la información procesada (recuperación involuntaria de imágenes del trauma); la focalización y el mantenimiento atencional sobre estímulos relacionados con el

evento traumático (que podría responder a la conductas de evitación características). 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. A nivel funcional, se defiende una hiperactivación del córtex somatosensorial y de estructuras subcorticales límbicas (estriado, amígdala) y el sistema hormonal del eje hipotalámico, conjuntamente con una hipoactivación del córtex prefrontal dorsolateral. El perfil de rendimiento neuropsicológico mostraba una afectación en 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 a su papel 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.

Estas alteraciones a nivel neuropsicológico, y especialmente el funcionamiento cerebral hallado en la fase REM, podrían explicar la eficacia de la terapia EMDR. Además, y realizando nuevas investigaciones donde se resuelvan las dificultades metodológicas encontradas en los artículos citados, podría plantearse en el futuro la introducción de un abordaje neuropsicológico de las dificultades cognitivas halladas en estos pacientes. El entrenar la focalización y mantenimiento atencional, la atención selectiva e inhibición de interferencias; junto a las estrategias de codificación, almacenamiento y recuperación de la información desde niveles profundos o significativos, representaría un abordaje más global de estos pacientes, para posteriormente evaluar la posible eficacia conjunta con las demás técnicas empleadas en el tratamiento del TEPT.

BIBLIOGRAFÍA

1. **American Psychiatric Association** (2002). Diagnostic and statistical manual of mental di-

- sorders, 4th Ed Revised. Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. **Aupperle R L, Melrose A J, Stein M B, Paulus M P.:** (2011). Executive function and PTSD: Disengaging from trauma. *Neuropharmacology*, 1-9.
 3. **Berthier M L, Kulisevsky J, Fernández Benítez JA y Gironell A.:** (1998). Reactivation of posttraumatic stress disorder after minor head injury. *Depression and anxiety*, 8: 43-47.
 4. **Bisson J y Andrew M.:** (2008). Tratamiento psicológico del trastorno por estrés postraumático (EPT). (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, (2).
 5. **Blumenfeld, RS y Ranganath, C.:** (2007). Prefrontal Cortex and Long-Term Memory Encoding: An Integrative Review of Findings from Neuropsychology and Neuroimaging. *Neuroscientist*, 13(3): 280-291.
 6. **Bombardier CH, Fann JR, Temkin N, Esselman PC, Pelzer E, Keough M, et al.:** (2006). Posttraumatic Stress Disorder Symptoms During the First Six Months After Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18: 501-508.
 7. **Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent A, et al.:** (2008) Reduced Posterior Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7): 1087-1091.
 8. **Bossini L, Fagiolini A y Castrogiovanni P.:** (2008) Neuroanatomical Changes After Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Treatment in Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 19(4): 457-458.
 9. **Brenner LA, Ladley-O'Brien SE, Harwood JE, Filley CM, Kelly JP, Homaifar BY y Adler LE.:** (2009). An exploratory study of neuroimaging, neurologic, and neuropsychological findings in veterans with traumatic brain injury and/or posttraumatic stress disorder. *Military Medicine*, 174 (4): 347-52.
 10. **Brewin, CR.:** (2007). Autobiographical memory for trauma: Update on four controversies. *Memory*, 15(3): 227-248
 11. **Brewin CR, Gregory JD, Lipton M y Burgess N.:** (2010) Intrusive Images in Psychological Disorders: Characteristics, Neural Mechanisms, and Treatment Implications. *Psychological Review*, 117 (1): 210-232.
 12. **Chamelian L y Feinstein A.:** (2006). 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*, 18: 33-38.
 13. **Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R y Grisaru N.:** (2004). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, 161: 515-524.
 14. **Coste C, Agar N, Petitfour E, Quinette P, Guiller-Girard B, Azouvi P y Piolino P.:** (2011). Exploring the roles of the executive and short-term feature-binding functions in retrieval of retrograde autobiographical memories in severe traumatic brain injury. *Cortex*, 47: 771-786.
 15. **Daniels J K, McFarlane AC, MD; Bluhm RL, Moores KA, Clark CR y Shaw ME.:** (2010). Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *J Psychiatry Neuroscience*, 35(4): 258-66.
 16. **Daniels JK, Frewen P, McKinnon MC y Lanius RA.:** (2011). Default mode alterations in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma: a developmental perspective. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 36(1): 56-9.
 17. **Diamond DM, Campbell AC, Park CR, Halonen J y Zoladz PR.:** (2007). 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*, 1-33.
 18. **Díaz Marsá M, Molina R, Lozano MC y Carrasco Perera.:** (2000) Bases biológicas del trastorno por estrés postraumático. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 28 (6): 379-384.
 19. **Diederik MS, Dippel WJ, Houston GC, Wielopolski PA, Koudstaal PJ, Hunink M, et al.:** (2009). Postconcussion Syndrome After Minor Head Injury: Brain Activation of Working Memory and Attention. *Human Brain Mapping*, 30: 2789-2803.
 20. **Eckart C, Stoppel C, Kaufmann J, Tempelmann C, Hinrichs H, et al.:** (2011). Structural alterations in lateral prefrontal, parietal and posterior midline regions of men with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 36(3): 176-86.
 21. **Ehlers A, Hackman A y Michael J.:** (2004). Intrusive re-experiencing in posttraumatic stress disorder: phenomenology, theory and therapy. *Memory*, 12 (4): 403-415.

22. **Eren-Koak E, Kılıc C, Aydın I y Hızlı FG.:** (2009). Memory and prefrontal functions in earthquake survivors: differences between current and past post-traumatic stress disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119: 35–44.
23. **Falconer E, Bryant R, Felmingham KL, Kemp A y Gordon K.:** (2008). The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 33 (3): 413–422.
24. **Felmingham KL, Baguley IJ y Green AM.:** (2004). Effects of Diffuse Axonal Injury on Speed of Information Processing Following Severe Traumatic Brain Injury. *Neuropsychology*, 18 (3): 564–571.
25. **Geraerts E, Lindsay S, Merckelbach H, Jelicic M, Raymaekers L, Arnold M, et al.:** (2009). Cognitive Mechanisms Underlying Recovered-Memory Experiences of Childhood Sexual Abuse. *Psychological Science*; 20 (1): 92–98.
26. **Gil S, Zilberman I, Koren D y Klein E.:** (2005). 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*, 162: 963–969.
27. **Gil S, Caspi Y, Ben-Ari I y Klein E.:** (2006) Memory of the Traumatic Event as a Risk Factor for the Development of PTSD: Lessons from the Study of Traumatic Brain Injury. *CNS Spectrum* 203–207.
28. **Glaesser J, Neuner F, Lütgehetmann R, Schmidt R y Elbert T.:** (2004). Posttraumatic Stress Disorder in patients with traumatic brain Injury. *BMC Psychiatry*, 4: 1–6.
29. **Hackmann A, Ehlers A, Speckens A, y Clark DN.:** (2004). Characteristics and Content of Intrusive Memories in PTSD and Their Changes With Treatment. *Journal of Traumatic Stress*, 17 (3): 231–240.
30. **Hall NM, Gjedde A y Kupers R.:** (2008). Neural mechanisms of voluntary and involuntary recall: APET study. *Behavioural Brain Research*, 186: 261–272.
31. **Hiskeya S, Luckiea M, Daviesa S y Brewin CR.:** (2008). The phenomenology of reactivated trauma memories in older adults: A preliminary study. *Aging & Mental Health*, 12 (4): 494–498.
32. **Hughes KC y Shin LM.:** (2011). Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(2): 275–285.
33. **Jones C, Harvey AG y Brewin CR.:** (2005). Traumatic Brain Injury, Dissociation, and Post-traumatic Stress Disorder in Road Traffic Accident Survivors. *Journal of Traumatic Stress*, 18 (3): 181–191.
34. **Jones C, Harvey AG y Brewin CR.:** (2007). The organization and content of trauma memories in survivors of road traffic accidents. *Behaviour Research and Therapy*, 45: 151–162.
35. **Jones T y Moller MD.:** (2011). Implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in posttraumatic stress disorder. *Journal of American Psychiatry Nurses Association*, 17(6): 393–403.
36. **Jovanovic T, Norrholm SD, Blanding NQ, Phifer JE, et al.:** (2010). Fear Potentiation is Associated With Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6): 846–857.
37. **Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dorfel D y Rohledera AW.:** (2006) A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30: 1004–1031.
38. **Karatzias T, Power K, Brown K, McGoldrick T, Begum M, Young J, et al.:** (2011). 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*, 199: 372–378.
39. **Kennedy JE, Jaffee MS, Leskin GA, Stokes JW, Leal FO y Fitzpatrick PJ.:** (2007). Posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder-like symptoms and mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 44 (7): 895–920.
40. **Koenigs M, Huey ED, Raymond V, Cheon B, Solomon J, Wassermann EM, et al.:** (2008) Focal brain damage protects against post-traumatic stress disorder in combat veterans. *Natural Neuroscience*, 11(2): 232–237.
41. **Kremen WS, Koenen CK, Afari, N y Lyons MJ.:** (2012). Twin studies of posttraumatic stress disorder: Differentiating vulnerability factors from sequelae. *Neuropharmacology*, 62(2): 647–53.
42. **La Marche LJ y De Koninck J.:** (2007). Sleep Disturbance in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68: 1257–1270.
43. **LeDoux JE.:** (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23: 155–184.
44. **Lewine JD, Thoma RJ, Provencal SR, Ed-**

- gar C, Miller GA, y Caniv JM.: (2002) Abnormal Stimulus-Response Intensity Functions in Posttraumatic Stress Disorder: An Electrophysiological Investigation. *American Journal of Psychiatry*, 159: 1689–1695.
45. **Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Arts M, Madhulika A, et al.:** (2001). Neural Correlates of Traumatic Memories in Posttraumatic Stress Disorder: A Functional MRI Investigation. *American Journal of Psychiatry*, 158: 1920–1922.
 46. **Marloes J, Henckens A G, Hermans EJ, Zhenwei P y Guillen Fernandez M.:** (2009). Stressed Memories: How Acute Stress Affects Memory Formation in humans. *The Journal of Neuroscience*, 29(32): 111–119.
 47. **Martín Ayala R, De Paúl Ochotorena J.:** (2004). Trastorno por estrés postraumático en víctimas de situaciones traumáticas. *Psicothema*, 16(1): 45-49.
 48. **Mellman TA, Pigeon WR y Nowell PD.:** (2007). Relationships Between REM Sleep Findings and PTSD Symptoms During the Early Aftermath of Trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 20 (5): 893–901.
 49. **Mellman TA.:** (2009). A Human Model That Suggests a Role for Sleep in the cognitive Neuropsychology of PTSD and Recovery. *Sleep*, 32, (1): 9-10.
 50. **Milad MR, Pitman RK, Ellis CB, Gold AL, Shin LM, Lasko NB et al.:** (2009). Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 15; 66(12): 1075–1082.
 51. **Mogensen J.:** (2011). Reorganization of the injured brain: implications for studies of the neural substrate of cognition. *Frontiers in Psychology*, 2: 1-10.
 52. **Moore SA.:** (2009). Cognitive abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Psychiatr*, 22(1): 19-24.
 53. **Morey RA, Dolcos F, Petty CM, Cooperg DA, Hayes a JP, LaBarb KS, et al.:** (2009). The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 43(8): 809–817.
 54. **Nardo D, Högberg G, Looi JC, Larsson S, Hällström T y Pagani M.:** (2010). Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *Journal of Psychiatric Research*, 44: 477–485.
 55. **Otte C, Lenoci M, Metzler T, Yehuda R, Marmar CR y Neylan TC.:** (2005). Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Activity and Sleep in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1173–1180.
 56. **Palacios EM, Fernandez-Espejo D, Junque C, Sánchez-Carrion R, Roig T, Tormos JT, Bargallo N, et al.:** (2011). Diffusion tensor imaging differences relate to memory deficits in diffuse traumatic brain injury. *BMC Neurology*, 23: 11-24.
 57. **Parker RS.:** (2002). Recommendations for the revision of DSM-IV diagnostic categories for co-morbid posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 17: 131–143.
 58. **Pelegrín Valero C, Fernández Guinea S, Tirapu Ustarroz J, Muñoz Céspedes JM.:** (2001). Diagnóstico diferencial del síndrome posconmocional. *Revista de Neurología*, 32 (9): 867-884.
 59. **Propper RE, Pierce J, Geisler MW, Christman SD y Bellowado N.:** (2007). Effect of Bilateral Eye Movements on Frontal Interhemispheric Gamma EEG Coherence Implications for EMDR Therapy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(9): 785–788.
 60. **Rabe S, Zoellner T, Beauducel A, Maercker A y Karl A.:** (2008). Changes in Brain Electrical Activity After Cognitive Behavioral Therapy for Posttraumatic Stress Disorder in Patients Injured in Motor Vehicle Accidents. *Psychosomatic Medicine*, 70: 13–19.
 61. **Rohling ML, Binder LM, Demakis GJ, Larrabee GJ, Ploetz DM y Langhinrichsen-Rohling J.:** (2011). A Meta-Analysis of Neuropsychological Outcome After Mild Traumatic Brain Injury: Re-analyses and Reconsiderations of Binder et al. (1997), Frencham et al. (2005), and Pertab et al. (2009). *The Clinical Neuropsychologist*; 25 (4): 608–623.
 62. **Rubin DC, Boals A y Berntsen D.:** (2008). Memory in Posttraumatic Stress Disorder: Properties of voluntary and involuntary, traumatic and non-traumatic autobiographical memories in people with and without PTSD symptoms. *Journal of Experimental Psychology Gen*, 137 (4): 591–614.
 63. **Ruiz Solís S, Mingote, Gozalo A, Fernández Salas MJ, Varela P y Gómez de la Cámara A.:** (2000). Aproximación neurobiológica al trastorno de estrés postraumático. *Archivos de Psiquiatría*, 63 (3): 221-240.
 64. **Schretlen DJ, y Shapiro DM.:** (2003). A quantitative review of the effects of traumatic

- brain injury on cognitive functioning. *International Review of Psychiatry*, 15: 341–349.
65. **Schweizer S y Dalgleish T.:** (2011). Emotional working memory capacity in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Behavioral Research Therapy*; 49(8): 498–504.
 66. **Segman RH, Cooper-Kazan R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, et al.:** (2002). Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, 7: 903–907.
 67. **Shapiro F y Maxfield L.:** (2002) EMDR: Information Processing in the treatment of trauma. *Journal of Clinical Psychology*, 58 (8): 933-946.
 68. **Sherer M, Novack T, Sander AM, Struchen MA, et al.:** (2002). Neuropsychological Assessment and Employment Outcome After Traumatic Brain Injury: A Review. *The Clinical Neuropsychologist*, 16 (2): 157-178.
 69. **Shively SB, Perl DP.:** (2012). Traumatic brain injury, shell shock, and posttraumatic stress disorder in the military-past, present, and future. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 27(3): 234-239.
 70. **Shin LM, Lasko NB, Macklin ML, Karpf RD , BA; Milad MR, et al.:** (2009). Resting Metabolic Activity in the Cingulate Cortex and Vulnerability to Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 66(10): 1099-1107.
 71. **Stein MB y McAllister TW.:** (2009). Exploring the Convergence of Posttraumatic Stress Disorder and Mild Traumatic Brain Injury, *American Journal of Psychiatry*, 15: 1-9.
 72. **Stickgold, R.:** (2002). EMDR: A putative Neurobiological Mechanism of action. *Journal of Clinical Psychology*, 58 (1): 61-75.
 73. **Tsanadis J, Montoya E, Hanks RA, Millis SR, Fichtenberg NL y Axelrod BN.:** (2008). Brain injury severity, litigation status, and self-report of postconcussive symptoms. *The Clinical Neuropsychologist*, 22: 1080-1092.
 74. **Tirapu J, Alcaiza C, Arrondo A, Górriz F, Hernández R, Lapeña P, et al.:** (2001). Tratamiento del trastorno por estrés postraumático mediante la desensibilización por movimientos oculares. *Psiquis*, 22(2): 80-88.
 75. **Tirapu Ustárriz J, Rios Lagos M, Maestú Unturbe F.:** (2011). *Manual de Neuropsicología*. (2ª Ed). Barcelona: Viguera.
 76. **Van Der Helm E y Walker MP.:** (2009). Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing. *Psychological Bulletin*; 135(5): 731–748.
 77. **Vanderploeg, RD, Belanger HG y Curtis G.:** (2009). Mild Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder and Their Associations With Health Symptoms. *Archives of Physical Medical Rehabilitation*, 90: 1084-1093.
 78. **Vázquez Rivera, Susana; Gómez Magariños, S. y González-Blanch, C.:** (2010). Efectos en el cerebro de los tratamientos psicológicos eficaces en los trastornos de ansiedad: una revisión sistemática. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 38 (4): 239-248.
 79. **Wagner U, Gais S y Born J.:** (2011). Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learning and Memory*, 8: 112–119.
 80. **Walter KH, Palmieri PA y Gunstad J.:** (2010). More than Symptom Reduction: Changes in Executive Function Over the Course of PTSD Treatment. *Journal of Traumatic Stress*, 23 (2): 292–295.
 81. **Wang Z, Neylan TC, Mueller SG, Lenoci M, Diana, Truran D, et al.:** (2010). Magnetic Resonance Imaging of Hippocampal Subfields in Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry*; 67(3): 296–303.
 82. **Wheler T, Brandon D, Clemons A, Riley C, Kendall J, Loriaux DL, et al.:** (2006). Cortisol Production Rate in Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(9): 3486–3489.
 83. **Woon FL y Dawson W.:** (2009). Amygdala Volume in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21: 5–12.
 84. **Woon FL, Sood S y Hedges DW.:** (2010). 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*; 34: 1181–1188.
 85. **Woon FL y Hedges DW.:** (2011). Gender Does Not Moderate Hippocampal Volume Deficits in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Hippocampus*, 21: 243–252.
 86. **Yamamoto S, Shiro Takei SM, Fuchikami M, Matsuki A, Yamawaki S y Liberzon I.:** (2009). Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 26: 1110 -1117.
 87. **Yehuda R, Flory JD, Pratchett LC, Buxbaum J, Ising M y Holsboer F.:** (2010). Putative biological mechanisms for the association between early life adversity and the subsequent development of PTSD. *Psychopharmacology*, 212 (3): 405-17.