

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Radiología y Medicina Física**



**EVALUACIÓN DE LA PERFUSIÓN SANGUÍNEA  
CEREBRAL MEDIANTE TOMOGAMMAGRAFÍA POR  
EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO EN EL TRASTORNO DEL  
ESTRÉS POSTRAUMÁTICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Sebastián Ruiz Solís**

Bajo la dirección de los doctores

Fernando Arnaiz Bueno  
José Luis Carreras Delgado

**Madrid, 2002**

**ISBN: 84-669-2111-7**

***UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID***  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Evaluación de la perfusión sanguínea cerebral  
mediante  
tomogammagrafía por emisión de fotón único  
en el  
Trastorno de Estrés Postraumático**

**TESIS DOCTORAL**

**Sebastián Ruiz Solís**  
**Madrid, 2002**

---

*A mis padres,  
a los que debo todo lo que soy.*

---

No creáis en nada simplemente porque lo diga la tradición, ni siquiera aunque muchas generaciones de personas nacidas en muchos lugares hayan creído en ello durante muchos siglos. No creáis en nada por el simple hecho de que muchos lo creen o finjan que lo creen. No creáis en nada sólo porque así lo hayan creído los sabios en otras épocas. No creáis en lo que vuestra propia imaginación os propone cayendo en la trampa de pensar que Dios os inspira. No creáis en lo que dicen las sagradas escrituras sólo porque ellas lo digan. No creáis a los sacerdotes ni a ningún otro ser humano. Creed únicamente en lo que vosotros mismos habéis experimentado, verificado y aceptado después de someterlo al dictamen de la razón y a la voz de la conciencia.

*Buda*

La ciencia moderna aun no ha producido un medicamento tranquilizador tan eficaz como lo son unas pocas palabras bondadosas.

*Sigmund Freud*

En ciencia, como en religión, la verdad resplandece como un faro mostrándonos el camino; no pretendamos alcanzarla, es mucho mejor que se nos permita ir en su búsqueda.

*Arthur Stanley Eddington*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y  
MEDICINA FÍSICA

FERNANDO ARNAIZ BUENO, Profesor titular de Radiología y Medicina Física de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid

CERTIFICO: que SEBASTIÁN RUIZ SOLÍS ha desarrollado bajo mi dirección el trabajo “Evaluación de la perfusión sanguínea cerebral mediante tomogammagrafía por emisión de fotón único en el Trastorno de Estrés Postraumático”, apto a mi juicio para ser presentado como tesis doctoral.

Y para que así conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Madrid a veintiocho de febrero de dos mil dos.

  
HOSPITAL "12 DE OCTUBRE"  
Servicio Medicina Nuclear  
Jefe Servicio: Dr. F. ARNAIZ BUENO



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y  
MEDICINA FÍSICA

JOSE LUIS CARRERAS DELGADO, Catedrático de Medicina Nuclear,  
Director del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad  
de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio  
de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de San Carlos

CERTIFICO: que SEBASTIÁN RUIZ SOLÍS ha desarrollado bajo mi  
dirección el trabajo “Evaluación de la perfusión sanguínea  
cerebral mediante tomogammagrafía por emisión de fotón  
único en el Trastorno de Estrés Postraumático”, apto a mi  
juicio para ser presentado como tesis doctoral.

Y para que así conste y a petición del interesado, expido el  
presente certificado en Madrid a veintiocho de febrero de  
dos mil dos.



# ***Índice***

## PRÓ LOGO Y AGRADECIMIENTOS

## ACRÓ NIMOS

1. HIPÓ TESIS	1
2. INTRODUCCIÓ N	4
2.1. <b>Situación actual del diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas</b>	5
2.1.1. Introducción	5
2.1.2. Definición de trastorno mental	6
2.1.3. La tarea diagnóstica en Psiquiatría	8
2.1.4. Instrumentos de evaluación diagnóstica	10
2.2. <b>El Trastorno de Estrés Postraumático</b>	13
2.2.1. Historia, concepto y definición	13
2.2.2. Fisiopatología	19
2.2.2.1. <i>Disfunción noradrenérgica</i>	20
2.2.2.2. <i>Disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal</i>	21
2.2.2.3. <i>Disfunción serotoninérgica</i>	22
2.2.2.4. <i>Disfunción del sistema opioide endógeno</i>	23
2.2.2.5. <i>Disfunción del sistema inmunológico</i>	23
2.2.3. Perfil típico y factores de riesgo asociados	24
2.2.4. Metodología diagnóstica	26
2.2.4.1. <i>Historia clínica</i>	26
2.2.4.1.1. Identificación de las influencias en la historia previa y posterior al trauma	28
2.2.4.1.2. Valoración de los factores cognitivos	28
2.2.4.1.3. Comorbilidad esperada	29
2.2.4.1.4. Evaluación de factores étnicos y culturales	29
2.2.4.1.5. Valoración del entorno cercano del paciente	30
2.2.4.2. <i>Evaluación psicométrica</i>	30

---

2.2.4.3. Marcadores biológicos	32
2.2.4.4. Neuroimagen funcional	34
3. PLANTEAMIENTO	36
3.1. <b>La tomografía cerebral en la evaluación del Trastorno de Estrés Postraumático</b>	37
3.1.1. Tomografía de emisión de fotón único	37
3.1.2. Tomografía de emisión de positrones	45
3.2. <b>Dosimetría</b>	51
3.2.1. Datos biológicos	51
3.2.2. Estimación de la dosis absorbida	53
4. MATERIAL Y MÉTODOS	55
4.1. <b>Protocolo de trabajo</b>	56
4.2. <b>Material</b>	58
4.2.1. Pacientes y controles	58
4.2.2. Radiofármaco	60
4.2.2.1. <i>Compuesto estable</i>	60
4.2.2.2. <i>Radionúclido</i>	63
4.2.3. Instrumentación	65
4.3. <b>Métodos</b>	67
4.3.1. Dosis, tiempo y vía de administración del radiofármaco	67
4.3.2. Control de calidad del radiofármaco	67
4.3.3. Neuroactivación	68
4.3.4. Adquisición y tratamiento de la información	70
4.3.4.1. <i>Procesado de las imágenes</i>	70
4.3.4.2. <i>Cuantificación</i>	70
4.3.5. Análisis estadístico	71
5. RESULTADOS	81
5.1. <b>SPECT basal</b>	82

---

5.2. <b>SPECT de activación</b>	84
5.3. <b>Análisis de curvas ROC</b>	89
5.3.1. Estudio del FSCr basal	89
5.3.2. Estudio de la respuesta del FSCr a la activación emocional	90
6. <b>DISCUSIÓN</b>	98
6.1. <b>Aspectos generales</b>	99
6.1.1. Descripción clínica	99
6.1.2. Características del estresor	100
6.1.3. Epidemiología	101
6.1.3.1. <i>Conflictos bélicos</i>	103
6.1.3.2. <i>Desastres naturales</i>	105
6.1.3.3. <i>Hechos criminales o delictivos</i>	106
6.1.4. Curso evolutivo	108
6.1.5. El modelo de Horowitz	109
6.2. <b>Alteraciones neurohormonales</b>	110
6.2.1. Catecolaminas	110
6.2.2. Cortisol	118
6.2.3. Serotonina	120
6.2.4. Sistema opioide	123
6.2.5. Hormonas tiroideas	126
6.3. <b>Alteraciones inmunológicas</b>	130
6.4. <b>Anomalías estructurales</b>	135
6.5. <b>Modificación del flujo sanguíneo cerebral regional y alteraciones metabólicas en condiciones basales</b>	139
6.6. <b>Modificación del flujo sanguíneo cerebral regional y alteraciones metabólicas tras neuroactivación</b>	146
7. <b>CONCLUSIONES</b>	158
8. <b>BIBLIOGRAFÍA</b>	161

---

**TABLAS**

<b>1.</b> <i>Biocinética del <math>^{99m}\text{Tc}</math>-HMPAO</i>	52
<b>2.</b> <i>Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)</i>	54
<b>3a.</b> <i>Listado de sujetos pertenecientes al grupo control</i>	58
<b>3b.</b> <i>Listado de pacientes pertenecientes al grupo de TEPT</i>	59
<b>4a y 4b.</b> <i>IC obtenidos en la SPECT basal en el grupo control</i>	75
<b>5a y 5b.</b> <i>IC obtenidos en la SPECT de activación en el grupo control</i>	76
<b>6a y 6b.</b> <i>IC obtenidos en la SPECT basal en el grupo de TEPT</i>	77
<b>7a y 7b.</b> <i>IC obtenidos en la SPECT de activación en el grupo de TEPT</i>	79
<b>8.</b> <i>Resultados del estudio comparativo entre los valores de perfusión cerebral regional en condiciones basales entre el grupo control y el grupo de TEPT</i>	83
<b>9.</b> <i>Resultados del estudio comparativo entre los valores de perfusión cerebral regional en condiciones basales y en condiciones de activación cognitiva-emocional en el grupo control</i>	86
<b>10.</b> <i>Resultados del estudio comparativo entre los valores de perfusión cerebral regional en condiciones basales y en condiciones de activación cognitiva-emocional en el grupo de TEPT</i>	87
<b>11.</b> <i>Resultados del estudio comparativo entre las medias de las diferencias observadas en el FSCr entre la SPECT activada y la basal</i>	88
<b>12.</b> <i>Resultados del estudio comparativo entre las medias de las diferencias observadas en el FSCr entre la SPECT activada y la basal</i>	89
<b>13.</b> <i>Análisis de las curvas ROC obtenidas en las regiones de interés que presentaban diferencias estadísticamente significativas en la respuesta del FSCr a la activación entre el grupo de TEPT y el grupo control</i>	91
<b>14a</b> <i>Resultados de catecolaminas y ácido vanilmandélico, en orina de 24 h., en el grupo de sujetos control</i>	116
<b>14b.</b> <i>Resultados de catecolaminas y ácido vanilmandélico en orina de 24 h. en el grupo de TEPT</i>	117
<b>14c.</b> <i>Estudio comparativo de los resultados de catecolaminas y ácido vanilmandélico en orina de 24 h. obtenidos entre el grupo de TEPT y el grupo control</i>	117
<b>15.</b> <i>Resultados de cortisol sérico y estudio comparativo entre el grupo de TEPT y el grupo control</i>	120
<b>16.</b> <i>Resultados de ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 h. y estudio comparativo entre el grupo de TEPT y el control</i>	122
<b>17.</b> <i>Resultados de TSH, <math>T4_r</math> y <math>T4_L</math>, y estudio comparativo entre el grupo de TEPT y el grupo control</i>	128
<b>18a.</b> <i>Inmunofenotipo linfo/monocitario en el grupo control</i>	132
<b>18b.</b> <i>Inmunofenotipo linfo/monocitario en el grupo de TEPT</i>	133
<b>18c.</b> <i>Estudio comparativo de los resultados obtenidos en la inmunidad celular entre el grupo de TEPT y el grupo control</i>	134

<b>19a.</b> <i>Inmunidad humoral en el grupo de TEPT y en el grupo control</i>	134
<b>19b.</b> <i>Estudio comparativo de los resultados obtenidos en la inmunidad humoral entre el grupo de TEPT y el grupo control</i>	134

## FIGURAS

<b>1.</b> Estructura molecular de la <sup>99m</sup> Tc-hexametil propilen amino oxima	61
<b>2.</b> Regiones de interés	72
<b>3.</b> Curva ROC	73
<b>4.</b> Estudio comparativo del FSCr basal en la región frontal superior izquierda (FSI)	92
<b>5.</b> Estudio comparativo del FSCr basal en la región del cíngulo superior (CINs)	92
<b>6.</b> Estudio comparativo del FSCr basal en la región temporal lateral derecha obtenida en el plano coronal (TLDC)	93
<b>7.</b> Estudio comparativo del FSCr basal en la región temporal lateral izquierda obtenida en el plano coronal (TLDC)	93
<b>8.</b> Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región del cíngulo superior (CINs)	94
<b>9.</b> Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región frontal inferior derecha (FD)	94
<b>10.</b> Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región del cíngulo inferior (CIN)	95
<b>11.</b> Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región frontal superior derecha (FSD)	95
<b>12.</b> Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región frontal superior izquierda (FSI)	96
<b>13.</b> Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región del cíngulo superior	96
<b>14.</b> Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región frontal derecha inferior	96
<b>15.</b> Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región del cíngulo inferior	97
<b>16.</b> Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región frontal superior derecha	97
<b>17.</b> Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región frontal superior izquierda	97
<b>18.</b> Hipofunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal	119
<b>19.</b> Disfunción del sistema opioide endógeno	125
<b>20.</b> SPECT basal y bajo activación emocional en un paciente diagnosticado de TEPT	155

## ***Prólogo***

Cuando me planteé la posibilidad de escribir una tesis doctoral, y a pesar de conocer las experiencias vividas por otros compañeros con anterioridad, verdaderamente no imaginaba las dificultades a las que me iba a enfrentar. Sabía de los problemas de índole técnico y metodológico que todo trabajo de investigación presenta, aunque nunca pude prever, en su verdadera magnitud, que el mayor reto al que me iba a enfrentar iba a ser yo mismo.

Ciertamente, llega un momento en nuestra vida en el que creemos ser conscientes de nuestras limitaciones, y, en mi caso, hace muchos años que adquirí una idea aproximada de cuáles eran éstas. También es cierto que en múltiples ocasiones he tenido que hacer sitio en ese cajón imaginario donde las voy almacenando (siempre, eso sí, debidamente clasificadas y accesibles), para dar cobijo a otras nuevas, de cuya existencia voy tomando conciencia conforme avanzo en el duro y continuo proceso de aprendizaje que para mí es la vida. Sin embargo, la verdadera dimensión de mis limitaciones se ha hecho evidente en la soledad del trabajo diario, donde realmente salen a relucir todos los defectos, y los resultados conseguidos son rigurosamente examinados y evaluados por el juez más implacable, uno mismo.

Todo el proceso de diseño del estudio, reclutamiento y clasificación de los pacientes, realización de los estudios tomogammagráficos, elaboración y tratamiento estadístico de los resultados obtenidos, y búsqueda bibliográfica, tuvo lugar en el Hospital “12 de Octubre” de Madrid. Este proceso supuso un arduo trabajo que jamás hubiera sido posible sin la colaboración desinteresada de todos los integrantes del Servicio de Medicina Nuclear, y la perfecta coordinación con el Servicio de Psiquiatría. He de decir que, a pesar de las vicisitudes y el esfuerzo requerido, guardo un muy grato recuerdo de todo ese tiempo, que sin duda alguna se debe, en última instancia, a la gran calidad humana de las personas que, con su colaboración y/o con su apoyo, siempre estuvieron a mi lado. La segunda fase del estudio, consistente en la redacción del presente trabajo, y cuyo resultado final tienen entre sus manos, ha supuesto un auténtico reto personal para mí, debido no sólo a las dificultades propias de la elaboración de un trabajo de investigación basado en un estudio prospectivo, sino también al esfuerzo que

ha supuesto el intento de integrar, en lo posible, los conocimientos de dos disciplinas médicas tan diferentes como son la Medicina Nuclear y la Psiquiatría. No puedo decir que lo haya conseguido, pero sí puedo asegurar que he puesto todo mi empeño para que así fuera. Por otra parte, no quiero dejar pasar la oportunidad de pedir disculpas de antemano a los médicos psiquiatras por los posibles errores conceptuales o de otra índole que pudieran observar en este trabajo, dado que mi ámbito profesional se circunscribe a la Medicina Nuclear y no me considero más que un auténtico profano en Psiquiatría.

No ha sido mi intención elaborar un estudio puramente técnico para validar la eficacia de una prueba diagnóstica, sino más bien intentar descifrar las claves de un trastorno que produce un intenso sufrimiento al que lo padece, y que sigue siendo un gran desconocido para la inmensa mayoría de la profesión médica ajena al ámbito de la Psiquiatría, como he podido comprobar personalmente. Por esta razón, he intentado no limitarme a describir las alteraciones que hemos observado en la perfusión cerebral de estos pacientes, o a estudiar únicamente la posible utilidad diagnóstica que estas alteraciones brindan a la tomografía por emisión de fotón único, sino también indagar las causas últimas que las pudieran haber producido, con la esperanza de que esta información sea de utilidad para un mejor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos de este trastorno.

Quisiera, por último, que el presente trabajo fuera valorado como lo que realmente es, un intento sincero y humilde de profundizar en el conocimiento del Trastorno de Estrés Postraumático, abriendo una pequeña puerta a las posibilidades diagnósticas de una técnica incruenta y asequible como es la tomografía cerebral por emisión de fotón único.

## *Agradecimientos*

Este trabajo recibió el apoyo del Instituto de Salud Carlos III (beca de investigación en modalidad de iniciación, nº de expediente: 99/4129), al cual deseo transmitir mi sincero agradecimiento.

Quiero mostrar también mi agradecimiento al Dr. Fernando Arnaiz Bueno, por su eficaz dirección, su total disponibilidad para ayudarme a solventar los problemas que fueron surgiendo durante el desarrollo de este trabajo, y sus buenos consejos.

Asimismo deseo mostrar mi más sincera gratitud al Dr. Jose Luis Carreras Delgado, por su disposición a colaborar en la dirección de esta tesis doctoral.

No puedo olvidar que este trabajo se realizó gracias al empeño personal de quien lo ideó, el Dr. Carlos Mingote. Sin él, este estudio, simplemente, nunca hubiera existido. Deseo agradecerle su confianza en mí para llevar adelante el proyecto, su estrecha colaboración en la realización del presente trabajo, y su amistad.

Quiero hacer una mención especial al Dr. Antonio Manrique, al que agradezco su fe en mí y en el proyecto, su implicación personal para que el estudio pudiera llevarse a cabo integrado en la complicada programación del trabajo diario de un Servicio de Medicina Nuclear, y su apoyo constante.

Asimismo, deseo mostrar mi más profunda gratitud al Dr. Adolfo Gómez Embuena, por el inestimable apoyo que me brindó para la realización de este trabajo, que nunca olvidaré. También quiero expresarle mi gratitud por sus consejos, por el ánimo constante que me infundió y por su amistad.

Merecen también mi más sincero reconocimiento todos los integrantes del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital “12 de Octubre” de Madrid (técnicos, enfermeros/as y personal administrativo). Sin su colaboración jamás hubiera sido posible la realización de este trabajo. Nunca pusieron el más mínimo impedimento a su desarrollo aunque la metodología requerida alterara sus rutinas de trabajo diario,

participaron activamente en el estudio cuando fue necesario, y siempre me demostraron su apoyo incondicional. Ellos son artífices de pleno derecho de los resultados conseguidos y les ofrezco todo mi cariño y amistad.

También quisiera dejar constancia de mi más profundo agradecimiento al Servicio de Psiquiatría del Hospital “12 de Octubre”, a Raquel y al resto del equipo de psicólogos que han colaborado desinteresadamente en la realización de este trabajo, y a Eloisa, por su apoyo constante en las labores organizativas y su infinita paciencia.

Gracias a mi familia y a todos mis amigos, por haber compartido conmigo los sinsabores y haberme ayudado a soportarlos, por su apoyo incondicional y por el cariño que me han demostrado. Gracias por no fallarme.

Y a Cari, mi compañera de viaje, porque sin ella nada de esto tendría sentido. Gracias por caminar a mi lado, por tu entereza ante los momentos difíciles, por permitirme vivir en tus pensamientos.

## *Acrónimos*

ACTH:	hormona liberadora de adrenocorticotropina.
AMPc:	adenosín 3',5'-monofosfato cíclico.
CDC:	<i>Centers for Disease Control</i> (Centro para el Control de Enfermedades).
CRF:	<i>Corticotropin-releasing factor</i> (factor liberador de corticotropina).
DSM:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales).
FDG:	F-18 fluorodeoxiglucosa.
FSCr:	flujo sanguíneo cerebral regional.
HHA:	hipotalámico-hipofisario-adrenal.
HIAA:	ácido hidroxindolacético.
HMPAO:	hexametil propilen amino oxima.
IBZM:	yodobencilamida.
ICRP:	<i>International Commission on Radiological Protection</i> (Comisión Internacional para la Protección Radiológica).
IMP:	isopropil yodoanfetamina.
ISRS:	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
ITLC:	cromatografía en capa fina.
KeV:	kiloelectrón-voltios.
MBq:	megabecquerelios.
mCi:	milicurios.
mGy:	miligrays.
mSv:	milisieverts.
NA:	noradrenalina.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PET:	<i>positron emission tomography</i> (tomografía por emisión de positrones).
RM:	resonancia magnética.
ROC:	<i>receiver operating characteristic</i> [término inglés sin traducción específica en castellano, referente a una curva estadística que combina los valores de S y E de una prueba diagnóstica].
SNA:	sistema nervioso autónomo.
SNC:	sistema nervioso central.
SPECT:	<i>single photon emission computed tomography</i> (tomografía computarizada por emisión de fotón único).
SRA:	sistema reticular activador.
T <sub>1/2</sub> :	período de semidesintegración.
TBG:	<i>thyroid-binding globulin</i> (globulina transportadora tiroidea).
TC:	tomografía computarizada.
TCE:	traumatismo craneoencefálico.
TOC:	trastorno obsesivo-compulsivo.
TEPT:	trastorno de estrés postraumático.
TRH:	<i>thyrotropin-releasing hormone</i> (hormona liberadora de tirotropina).
TSH:	<i>thyroid-stimulating hormone</i> (tirotropina).
T <sub>4L</sub> :	tiroxina libre.
T <sub>4T</sub> :	tiroxina total.

# ***1. Hipótesis***

El Trastorno de Estrés Postraumático es un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por presentar una prevalencia total igual o incluso superior a la de la esquizofrenia, aunque se encuentra generalmente infradiagnosticado. Entre las causas que derivan en esta situación están las propias características clínicas del trastorno, entre las que se encuentran la evitación de conversaciones y estímulos que puedan recordar el suceso traumático, y la importante restricción afectiva y relacional que presentan estos pacientes. No podemos olvidar tampoco el general desconocimiento de este trastorno que existe en la clase médica, lo que deriva con demasiada frecuencia en diagnósticos que pertenecen al espectro afectivo, pero que poco o nada tienen que ver con la auténtica naturaleza psicopatológica de la enfermedad.

El diagnóstico del Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) apareció por primera vez en 1980 en la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (más conocido por su acrónimo inglés: DSM, de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, que aprobó la existencia de un síndrome postraumático dentro de los trastornos de ansiedad. Es en 1994 cuando se ha definido como trastorno clínico independiente caracterizado por unos criterios diagnósticos precisos en la cuarta edición del DSM. Sin embargo, el mayor problema que siguen presentando los pacientes que sufren este trastorno deriva de la falta de reconocimiento, facilitado por la frecuencia con que este padecimiento se solapa con otros trastornos mentales y/o médicos. Esta situación da lugar a que el paciente suele ser diagnosticado de las complicaciones secundarias del TEPT, siendo además frecuente que padezcan afecciones con características psicósomáticas, como son la fibromialgia, la fatiga crónica, la hipertensión arterial, la diabetes y la úlcera péptica.

Parece evidente que una de las mayores dificultades ha sido la validación diagnóstica del TEPT como entidad independiente. No hay que olvidar que a los problemas señalados anteriormente se unen factores como la dificultad que algunos pacientes presentan en cuanto al diagnóstico diferencial con otras entidades como la depresión mayor, calculándose que un 70 u 80 % de los pacientes con TEPT también cumplen los criterios del trastorno depresivo mayor y de distimia.

El diagnóstico de las enfermedades mentales sigue siendo fundamentalmente clínico-fenomenológico, y está basado en la historia clínica y en el examen psicopatológico. Sin embargo, la Psiquiatría actual pretende identificar marcadores biológicos que permitan objetivar el diagnóstico clínico y predecir la respuesta al tratamiento. En el momento actual, se puede afirmar que las enfermedades psiquiátricas se deben fundamentalmente a alteraciones en el normal funcionamiento del cerebro. En este contexto, las técnicas de neuroimagen funcional han adquirido una gran relevancia en la investigación de la etiopatogenia y fisiopatología de las distintas patologías psiquiátricas.

En base a lo anteriormente expuesto, se plantean como hipótesis de trabajo:

- Evaluar la utilidad de la tomografía por emisión de fotón único, aplicada al estudio del cerebro, para detectar las posibles alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) asociadas al Trastorno de Estrés Posttraumático (TEPT).
- Detectar y cuantificar los cambios funcionales que se producen en estos pacientes al ser sometidos a condiciones de activación cognitiva-emocional.
- Estudiar la eficacia diagnóstica de la técnica para identificar a los pacientes que sufren este trastorno y su aportación al diagnóstico diferencial con otras entidades psiquiátricas.

## ***2. Introducción***

## **2.1. SITUACIÓN ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS**

### ***2.1.1. Introducción***

Aunque se insiste en la idea de que en medicina no hay enfermedades sino enfermos, lo cierto es que los síntomas percibidos por el paciente son el origen de la petición de ayuda al médico y éste, usualmente, emite el diagnóstico por contraste entre las quejas que presenta el enfermo y el estereotipo o forma clínica característica de la enfermedad.

Habitualmente las categorías diagnósticas no están bien definidas, y las distintas nosologías utilizan criterios diagnósticos diferentes, sean etiológicos, psicopatológicos, evolutivos, e incluso terapéuticos. Adicionalmente, con frecuencia se mezclan con ellos características o rasgos de personalidad.

El concepto de “diagnóstico” define el campo de la medicina en general y de la Psiquiatría en particular; y delimita y describe los criterios clínicos que caracterizan cada enfermedad. Estos esquemas conceptuales diagnósticos se han ido constituyendo a lo largo de los dos últimos siglos, siendo la Clasificación Internacional de Enfermedades el sistema general de referencia que aglutina de forma sistemática las formulaciones más claras de psicopatología y nosología.

Diagnosticar es primeramente describir y luego clasificar las enfermedades, pero dada la baja fiabilidad de los métodos tradicionales de diagnóstico de los trastornos mentales, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) ha tratado de mejorar la escasa fiabilidad y validez del diagnóstico psiquiátrico a través de la creación de unas categorías operativas mediante el registro normalizado de síntomas, lo que facilita enormemente el diagnóstico clínico. De esta forma, se recogen grupos de síntomas según los resultados de estudios epidemiológicos, en lugar de hacerlo según las hipótesis etiopatogénicas del modelo teórico que utilice el clínico.

Algunos síntomas pueden entenderse como expresión de un conflicto, según la teoría psicoanalítica; otros pueden explicarse por la existencia de una alteración somática; y todos pueden considerarse como parte de una estructura vivencial, sin atribuirle una etiología determinada, desde la perspectiva fenomenológica.

En cualquier caso, el diagnóstico psiquiátrico debería contener una información significativa y comunicable entre los profesionales, con unas características fundamentales: debe ser multidimensional y no reduccionista, incluyendo el síndrome clínico, las características de personalidad y los factores etiológicos que las hayan determinado, ya sean de tipo psicosocial o de tipo médico; y, en segundo lugar, debe abarcar las dimensiones evolutiva y relacional, incluyendo el cuadro clínico inicial, las reacciones del paciente, y las modificaciones posteriores que aparezcan en el transcurrir de la enfermedad (1).

### ***2.1.2. Definición de trastorno mental***

Hasta el momento, no podemos hablar de una definición de enfermedad que englobe todas las posibilidades. Algunas enfermedades se definen por la existencia de un daño anatómico, histológico o bioquímico. Otros trastornos se definen por la desviación estadística de una norma aceptada por consenso científico, como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus. En el caso de las enfermedades de etiología desconocida y en las que no hay una patología estructural demostrada, se utiliza una categorización sindrómica basada en los síntomas manifiestos, como ocurre con los trastornos mentales. Éstos últimos se han definido a través de varios conceptos, como malestar, incapacidad, sufrimiento, pérdida de libertad, etc. Incluso el concepto de normalidad es ambiguo, con distintos significados según la perspectiva de análisis que utilicemos y del sistema de valores de referencia. Para la O.M.S. la normalidad es un estado de completo bienestar físico, mental y social. Sin embargo, muchos psiquiatras consideran la normalidad como la ausencia de trastornos mentales, más que la consecuencia de unas cualidades saludables.

En la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), que data de 1994, cada trastorno mental se entiende como un

síndrome o un patrón de comportamiento alterado de suficiente duración o intensidad, que se asocia a un malestar, deterioro o incapacidad clínicamente significativa, expresando una disfunción psicológica o biológica (2). Esta dicotomía cartesiana mente/cuerpo convive con otras dicotomías parecidas, como la diferenciación entre trastornos mentales orgánicos y no orgánicos. Últimamente se cuestiona con frecuencia la validez de esta dicotomía, dado que en los últimos años hemos adquirido muchos conocimientos acerca de la correlación fisiológica de las distintas emociones y trastornos mentales. Incluso el concepto de trastorno mental está en entredicho, si bien es cierto que por el momento no disponemos de un término más apropiado.

La mayoría de los trastornos del DSM-IV se definen de una forma descriptiva como patrones de síntomas pero no como entidades morbosas independientes, salvo algunas excepciones como la demencia tipo Alzheimer, que tiene una patogenia bien conocida. Además, los límites entre trastornos suelen ser poco definidos, existiendo una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas del mismo trastorno. Por lo tanto, un grupo de pacientes puede cumplir los mismos criterios clínicos para un diagnóstico determinado, pero esto no implica que tengan la misma etiopatogenia ni que respondan igualmente al mismo tratamiento. La dificultad del diagnóstico psiquiátrico se ve incrementada debido a la relativa carencia de síntomas patognomónicos capaces de identificar la mayoría de los trastornos mentales, siendo además los síntomas nucleares poco discriminantes.

El DSM-IV es un sistema multiaxial de diagnóstico que incluye cinco ejes diferentes: en el eje I se codifican todos los trastornos mentales de tipo clínico; el eje II incluye los trastornos de personalidad y el retraso mental; en el eje III se codifican todas las enfermedades médicas conocidas; en el eje IV se sitúan los problemas psicosociales relevantes; y, en el eje V, se incluye la actividad psicológica, social y laboral de la persona.

El DSM-IV ha mejorado las ediciones anteriores del DSM al basarse en el análisis sistemático de los resultados empíricos disponibles de la investigación clínica y epidemiológica.

### **2.1.3. La tarea diagnóstica en Psiquiatría**

El objetivo principal de una buena evaluación diagnóstica en Psiquiatría es determinar con seguridad la existencia de un trastorno mental y descartar la existencia de otros trastornos médicos. En este contexto, toda evaluación psiquiátrica debería incluir la historia de la enfermedad actual y síntomas presentes, una historia psiquiátrica, una historia médica general que incluya tratamientos previos y consumo de sustancias tóxicas, una historia personal (desarrollo, afrontamiento de las transiciones vitales, principales acontecimientos vitales estresantes, etc.), una historia familiar, social y ocupacional y, por último, un examen del estado actual físico y mental.

Existen tres aspectos del diagnóstico en Psiquiatría a destacar:

- Evaluar los recursos adaptativos y el deterioro funcional.
- Evaluar la seguridad para el enfermo y para los otros.
- Proporcionar educación psicológica al enfermo y a su familia.

La tarea diagnóstica supone el procesamiento de una gran cantidad de información compleja, que se realiza de forma selectiva y priorizando la que se considera más importante según:

- 1) Las condiciones de ejecución de la tarea diagnóstica.
- 2) La meta propuesta.
- 3) La experiencia previa.
- 4) La motivación.

El proceso diagnóstico es una secuencia de operaciones cognitivas que procesan una serie de conocimientos con el fin de resolver el problema planteado, que no es otro que la solución diagnóstica. Esta solución debe responder a dos preguntas: ¿qué le ocurre al paciente? y ¿cómo puede catalogarse lo que le ocurre al paciente en términos psicológicos?. Esta última pregunta va a suponer un complejo trabajo de interpretación de la numerosa información de que se dispone, con el fin de elaborar varias construcciones alternativas, denominadas hipótesis diagnósticas. A continuación, el

clínico recaba información adicional para verificar las diferentes hipótesis de trabajo, según el método hipotético deductivo.

En 1978, Elstein, Shulman y Sprafka definieron el trabajo diagnóstico en medicina como “el proceso de tomar decisiones adecuadas con información inadecuada” (3). En Psiquiatría la información, además de parcial, es incierta y está muy distorsionada por los intereses conscientes y las motivaciones inconscientes de los pacientes.

Elstein y sus colaboradores intentan definir cómo se produce el razonamiento clínico, trabajando con veinticuatro médicos expertos frente a otro grupo de médicos considerados normales o “promedio”, proponiendo el siguiente modelo teórico del proceso de diagnóstico clínico:

1. Adquisición de información.
2. Generación de hipótesis de trabajo.
3. Interpretación de la información a la luz de las hipótesis generadas.
4. Comprobación de la validez de las hipótesis.
5. Formulación de las conclusiones diagnósticas.

En Psiquiatría, destaca la influencia de los efectos de los sesgos personales sobre la validez de la decisión diagnóstica. Estos efectos pueden depender de la calidad del conocimiento existente y de que el médico encargado de diagnosticar realice una correcta elección del conocimiento relevante al caso clínico concreto. Pero más allá de los aspectos lógicos o racionales de la toma de decisiones, existen diferentes tipos de sesgos que dependen de factores emocionales conscientes e inconscientes, como la angustia personal del entrevistador, su grado de identificación con el sufrimiento del enfermo, su grado de tolerancia a la incertidumbre y su capacidad de elaborar información compleja, por citar sólo algunos de ellos (4).

#### **2.1.4. Instrumentos de evaluación diagnóstica**

Hasta hace sólo unos cincuenta años, el diagnóstico de los trastornos mentales se hacía desde la descripción psicopatológica y la clasificación nosológica del comportamiento anómalo. En la actualidad se han desarrollado numerosas técnicas que han revolucionado el diagnóstico en Psiquiatría.

La entrevista clínica es el principal método con que se cuenta en Psiquiatría para obtener la información necesaria para abordar el diagnóstico, comprender a la persona con su enfermedad, comprender las circunstancias biográficas actuales y pasadas del paciente, informar al paciente y a su familia acerca de su enfermedad, y proporcionar las recomendaciones que se consideren adecuadas.

La entrevista clínica debe incluir:

1. La anamnesis, con la recogida de información acerca del paciente como persona, el motivo principal de consulta, la enfermedad actual, la adaptación premórbida, sus antecedentes personales y familiares, y una historia evolutiva del paciente.
2. El examen del estado mental, un resumen transversal de la conducta del paciente, que incluye un examen de la orientación, la atención y concentración, la memoria, la capacidad de abstracción, la percepción, la coordinación, el estado de ánimo, el contenido y curso del pensamiento, el vocabulario utilizado, su modo de relacionarse, su estado físico y el aspecto general.

La utilización de pruebas complementarias como criterios diagnósticos es muy frecuente en Medicina, aportando información tan relevante que constituyen, por sí mismas, el principal medio diagnóstico de una enorme variedad de entidades patológicas. Sin embargo, en Psiquiatría, estas pruebas no son lo suficientemente sensibles y específicas para ser consideradas de forma habitual elementos diagnósticos

verdaderamente útiles, salvo para excluir la existencia de enfermedades orgánicas concomitantes.

Por otra parte, el progreso actual de las investigaciones neurobiológicas está permitiendo entender los síntomas o alteraciones mentales como señales neurobiológicas. En esta línea, las sensaciones, sentimientos y cogniciones, pueden ser objeto de explicación biológica dentro del modelo científico-médico que domina actualmente la práctica psiquiátrica en el mundo. Se puede afirmar que, hoy en día, los marcadores biológicos constituyen, de modo creciente, una forma de categorización objetiva y de valoración pronóstica de los diferentes trastornos mentales.

Actualmente se admite que los marcadores biológicos pueden servir para incrementar la seguridad de un diagnóstico psiquiátrico, para predecir la respuesta terapéutica, y para identificar individuos con riesgo de padecer un trastorno mental. En este contexto, se ha extendido la utilización de técnicas bioquímicas en Psiquiatría, como la cuantificación de cortisol en orina de 24 horas o el test de supresión con dexametasona para el diagnóstico del trastorno de estrés postraumático (5,6). Sin embargo, aunque tengan diferentes índices de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, ninguna de ellas permite hacer un diagnóstico psiquiátrico de rutina.

Los avances más espectaculares en los últimos años se han logrado en el campo de las técnicas de neuroimagen. Se han hecho grandes esfuerzos para relacionar la clínica presente en determinadas patologías psiquiátricas con alteraciones neurológicas estructurales, pero el resultado ha sido la obtención de hallazgos muy distintos y, en algunos casos, incluso discordantes. Valga como ejemplo el uso de técnicas de neuroimagen estructural como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) para el estudio de la esquizofrenia, en la cual algunos autores han encontrado una significativa correlación entre los síntomas negativos y la dilatación ventricular (7,8); mientras, otros grupos investigadores llegan a la conclusión de que existe una correlación entre el crecimiento ventricular y la ausencia de síntomas positivos, pero no con la presencia de síntomas negativos (9,10,11); y, por último, otros estudios no encuentran relación alguna entre la sintomatología y la alteración estructural anteriormente referida (12,13).

Los estudios de neuroimagen funcional intentan construir mapas que reflejen índices de la actividad neuronal (por ejemplo, la perfusión sanguínea cerebral o el consumo de glucosa), de la densidad, distribución y grado de ocupación de los receptores del sistema nervioso central (SNC), o de la concentración de un componente químico específico. Las diversas modalidades de imagen se pueden categorizar basándose en el tipo de energía empleado para generar las señales empleadas para obtener dichos mapas. Las técnicas de Medicina Nuclear, como la tomografía por emisión de positrones (más conocida por la abreviatura en inglés de *positron emission tomography*, “PET”), o la tomografía por emisión de fotón único (más conocida por la abreviatura en inglés de *single photon emission computed tomography*, “SPECT”), utilizan la energía emitida en la desintegración radiactiva. Las técnicas de resonancia magnética, como la resonancia magnética funcional, hacen uso de la energía emitida por los constituyentes del tejido cerebral cuando son sometidos a un fuerte campo magnético. Los investigadores que utilizan estas técnicas han desarrollado varios tipos de paradigmas para mejorar la utilidad diagnóstica y/o pronóstica en los trastornos psiquiátricos, entre los que se encuentran los estudios realizados en estado basal (estudios únicos o realizados antes y después de un tratamiento específico), tras provocación sintomatológica o neuroactivación, y los estudios de caracterización neuroquímica (14-22).

En conclusión, podemos afirmar que la validez del diagnóstico de los trastornos mentales es un problema inherente a la práctica de la Psiquiatría de todos los tiempos, atribuido a diferentes factores y que se mantiene en la actualidad. En este contexto, la neuroimagen funcional puede constituir un valioso procedimiento auxiliar en el diagnóstico psiquiátrico.

## 2.2. EL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

### 2.2.1 Historia, concepto y definición

Durante siglos se ha recogido información referente a los efectos de las experiencias traumáticas. Se puede afirmar que el concepto de estado traumático tiene sus orígenes en la Odisea de Homero, en la que se encuentran descripciones de los guerreros acerca de las reacciones de terror intenso experimentadas durante la batalla, acompañadas de parálisis conductual, desorientación y otros trastornos. Daly publica en 1983 un caso fechado en 1666, cuando Samuel Pepys recoge en un diario sus vivencias seis meses después de haber vivido un gran incendio ocurrido en la ciudad de Londres. Pepys escribe que “es extraño como al día de hoy no puedo dormir una noche sin recordar aterrorizado el fuego; y esta misma noche no he podido conciliar el sueño hasta casi las dos de la mañana, por culpa de estos pensamientos” (23). Algún tiempo más tarde, Emil Kraepelin utilizó el término *schreckneurose* (término alemán que podríamos traducir como “neurosis del miedo”) para describir una condición clínica “compuesta de múltiples fenómenos nerviosos y psíquicos que surgen como resultado de un severo disturbio emocional o miedo súbito, el cual crearía una gran ansiedad; ésta puede, por lo tanto, ser observada después de serios accidentes, particularmente fuegos, descarrilamientos de trenes o colisiones” (24).

Durante la I Guerra Mundial, Frederick Mott y Ernest Southard documentaron los efectos neurológicos y psicológicos de traumas relacionados con la guerra. En 1919, Mott nos proporciona un testimonio de indudable interés de cara a la comprensión no sólo de la sintomatología, sino también de la perspectiva histórica de este trastorno. El texto siguiente es el relato autobiográfico de un teniente británico convaleciente en Inglaterra después de haber estado atrapado entre las líneas enemigas:

Durante los cinco días que pasé en el pueblo de Roeux, estuve continuamente bajo nuestro propio fuego, mientras continuaba en alerta permanente para evitar ser descubierto por el enemigo, que también ocupaba el pueblo. Cada noche intentaba atravesar las líneas enemigas sin ser descubierto, pero siempre sin éxito. El cuarto día mi sargento murió a mi lado como consecuencia de una bomba. El quinto día fui rescatado por nuestras tropas mientras me encontraba en estado inconsciente. Durante todo ese tiempo, no pude comer ni beber, excepto un

poco de agua. Actualmente tengo sueños en los cuales oigo esas bombas explotando y silbando en el aire. Continuamente veo a mi sargento, vivo y muerto, y recuerdo vívidamente mis intentos por regresar. Algunas veces tengo en mis sueños los mismos sentimientos de hambre y sed que me acompañaban en el pueblo. Cuando me despierto siento como si las fuerzas me abandonasen, y mi cuerpo aparece bañado en un sudor frío. Durante algún tiempo después de despertarme no soy consciente de dónde estoy, y lo que me rodea toma el aspecto de aquellas ruinas en las que permanecí tanto tiempo escondido. Algunas veces no sé si estoy verdaderamente despierto, parece como si continuara durmiendo, tengo ideas contradictorias y no sé si estoy en el hospital o estoy otra vez en Francia. A lo largo del día, si estoy sentado sin hacer nada particular y me quedo adormilado, mi mente inmediatamente vuela de vuelta a Francia (25).

Southard recogió también en 1919 el caso de un cabo francés que escapó sin daños físicos tras ser destruida su trinchera con una bomba, relatando cómo “su pulso era variable; en reposo era de 60, pero si cerca de él se golpeaba súbitamente una mesa con fuerza, el pulso podía subir a 120” (26). Algún tiempo después, Myers hizo una distinción entre los términos *shell concussion* (que podríamos traducir como “conmoción de guerra”) y *shell shock* (traducido posteriormente como “neurosis de guerra”); siendo el primero de ellos alusivo a una alteración neurológica inducida por un trauma físico, y el segundo una condición psíquica que aparece tras un estrés extremo (27).

En 1941, Abram Kardiner describió los efectos de la llamada “neurosis traumática de guerra”, demostrando que los pacientes que sufrían esta patología presentaban una constante vigilancia e hipersensibilidad a toda forma de “amenaza ambiental” percibida, desarrollando una disregulación psicobiológica crónica (28). Existe una extensa literatura desde la I Guerra Mundial describiendo respuestas agudas al estrés de la batalla en los soldados. Los psiquiatras observaban que éstos, en muchas ocasiones, no recordaban su nombre ni el lugar en el que se encontraban, además de presentar síntomas disociativos, incluyendo amnesia y despersonalización. Así, puede afirmarse que los trastornos traumáticos se manifestaron inicialmente como reacciones psicológicas extremas al estrés del combate, con percepción de riesgo vital propio o para otros. De ahí que aparezcan en la literatura médica los diagnósticos de “reacción de estrés de combate”, “neurosis de guerra”, “fatiga de batalla” y “choque del obús”, para referirse a un cuadro clínico complejo y polimorfo, que posteriormente sería conocido como Trastorno de Estrés Postraumático.

Con el advenimiento de la II Guerra Mundial, los psiquiatras evaluaron y trataron miles de víctimas de guerra con patologías psiquiátricas asociadas con el estrés del combate. En un estudio de 1945 se enumeraban los síntomas más frecuentes que sufrían los combatientes que regresaban de la guerra, tales como inquietud, agresividad, depresión, pérdida de memoria, hiperactividad simpática, pérdida de concentración, alcoholismo, pesadillas, fobias y recelo (29).

Tras la II Guerra Mundial, se incluyó un tipo de reacción de estrés en la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (más conocido por sus siglas en inglés: DSM, de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), describiendo respuestas fisiológicas agudas en respuesta a situaciones de estrés en individuos normales, que se resolvían rápidamente tras el cese de dichas situaciones. Sin embargo, el DSM-I no proporcionó un criterio diagnóstico operacional para la categoría (30).

Poco se dice de este tipo de trastornos en la segunda edición del DSM (DSM-II) en 1968, quizás debido al interés subconsciente en olvidar los horrores del conflicto mundial; tan sólo se hace referencia a los “desórdenes transitorios de alguna severidad que ocurren en individuos sin enfermedades mentales subyacentes, y que representan una reacción aguda a un abrumador estrés ambiental”. Como en el caso del DSM-I, tampoco se proporcionaba ningún criterio diagnóstico operacional útil para la clasificación del trastorno (31).

No fue hasta la aparición de otro conflicto importante, como la Guerra de Vietnam, que los trastornos mentales relacionados con un estrés traumático fueron reconocidos de nuevo por los psiquiatras, dando lugar a una época en que se enfatizaba el potencial efecto crónico del estrés traumático en la mente. Horowitz y Solomon describieron los síntomas tardíos que presentaban un considerable número de veteranos de Vietnam que requirieron atención psiquiátrica. Estos individuos presentaban pesadillas, mal humor, crisis emocionales, conductas reiterativas, y varios signos secundarios concomitantes, entre los que encontraban: deterioro de las relaciones sociales, agresividad, conductas autodestructivas, y temor a perder el control sobre los impulsos hostiles (32). Esta época, sin embargo, permitió la inclusión de este trastorno

en la tercera edición del DSM (DSM-III), definiéndolo como el trastorno común que aparecía en respuesta a muy diferentes tipos de acontecimientos catastróficos, como los combates, los desastres naturales o los campos de concentración. Aparece el término *Posttraumatic Stress Disorder* (“Trastorno de Estrés Postraumático”), y se indica además que el estresor que produce este trastorno está generalmente fuera del rango de las experiencias humanas comunes, como son: la pérdida de un ser querido, la enfermedad crónica, la pérdida del trabajo o los conflictos maritales (33). Esta visión globalizadora se opuso a la mantenida por aquellos que defendían la singularidad de los traumas individuales, tales como el “síndrome de Vietnam”, o el “síndrome post-violación” (34).

En 1987 se publicó una versión revisada de la tercera edición del DSM (DSM-III-R) que, a diferencia de la anterior, proporcionaba ejemplos de diferentes clases de trauma que podrían inducir al desarrollo del trastorno. Una primera clase de trauma lo constituye la exposición directa a un acontecimiento que supone una amenaza para la propia vida o la integridad física. Una segunda clase de trauma sería la experiencia de observación, tal como ver a una persona que ha estado o está siendo herida o asesinada como resultado de un accidente o violencia física. Finalmente, el DSM-III-R indica que la información verbal de una amenaza seria o daño producido a un amigo íntimo o pariente próximo (por ejemplo, saber que un hijo ha sido torturado o secuestrado), constituiría una tercera clase de trauma (35).

El diagnóstico del Trastorno de Estrés Postraumático (y al que me referiré de aquí en adelante por sus siglas: TEPT) se basa en la presentación de un conjunto de síntomas característicos que aparecen tras la exposición a acontecimientos no habituales e indeseables, produciéndose vivencias de terror y de incapacidad para ejercer un control personal eficaz sobre ellos. Dichos acontecimientos reciben el nombre genérico, en el contexto de esta patología, de estresores traumáticos.

La cuarta y última edición del DSM (DSM-IV) define el estresor traumático, al igual que la edición precedente, como un acontecimiento que implica muerte, lesión grave o una amenaza a la integridad física del ser mismo o de otros (36). Sin un estresor extremo, el trastorno no puede existir, aunque este factor causal necesario no es

suficiente, dado que muchas personas traumatizadas jamás desarrollan la enfermedad. La gravedad del estresor del TEPT se diferencia de la del trastorno adaptativo en que no forma parte de las experiencias humanas comunes, como la muerte de un familiar u otras ya comentadas anteriormente, si bien se ha podido demostrar que estresores comunes pueden producir un TEPT en personas vulnerables. Esto relativiza el criterio de estresor en relación con factores de riesgo individuales y situacionales, y obliga a priorizar las características específicas del proceso evolutivo del TEPT; es decir, si tras la exposición de una persona a un acontecimiento traumático aparecen los síntomas característicos del TEPT, se puede afirmar que esa persona padece la enfermedad.

Los criterios diagnósticos presentes en el DSM-IV, vigentes en la actualidad, son los siguientes:

- A) La persona ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido (1) y (2):
  - (1) La persona ha experimentado, presenciado o le han explicado uno (o más) acontecimientos caracterizados por muerte o amenazas para su integridad física o la de los demás.
  - (2) La persona ha respondido con un temor, una desesperanza o un horror intensos. *Nota:* en los niños estas respuestas pueden expresarse en comportamientos desestructurados o agitados.
- B) El acontecimiento traumático es reexperimentado persistentemente a través de una (o más) de las siguientes formas:
  - (1) Recuerdos del acontecimiento recurrentes e intrusos que provocan malestar y en los que se incluyen imágenes, pensamientos o percepciones. *Nota:* en los niños pequeños esto puede expresarse en juegos repetitivos donde aparecen temas o aspectos característicos del trauma.
  - (2) Sueños de carácter recurrente sobre el acontecimiento que producen malestar. *Nota:* en los niños puede haber sueños terroríficos de contenido irreconocible.
  - (3) El individuo actúa o tiene la sensación de que el acontecimiento traumático está ocurriendo (se incluye la sensación de estar

reviviendo la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios disociativos de *flashback*<sup>\*</sup>, incluso los que aparecen al despertarse o al intoxicarse). *Nota:* los niños pequeños pueden reescenificar el acontecimiento traumático específico.

- (4) Malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático.
  - (5) Respuestas fisiológicas al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático.
- C) Evitación persistente de estímulos asociados al trauma y embotamiento de la reactividad general del individuo (ausente antes del trauma), tal y como indican tres (o más) de los siguientes síntomas:
- (1) Esfuerzos para evitar pensamientos, sentimientos o conversaciones sobre el suceso traumático.
  - (2) Esfuerzos para evitar actividades, lugares o personas que motivan recuerdos del trauma.
  - (3) Incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma.
  - (4) Reducción acusada del interés o la participación en actividades significativas.
  - (5) Sensación de desapego o enajenación frente a los demás.
  - (6) Restricción de la vida afectiva (por ejemplo, incapacidad para tener sentimientos de amor).
  - (7) Sensación de un futuro desolador (por ejemplo, no espera obtener un empleo, casarse, formar una familia o, en definitiva, llevar una vida normal).
- D) Síntomas persistentes de aumento de la activación (*arousal*) (ausente antes del trauma), tal y como indican dos (o más) de los siguientes síntomas:
- (1) Dificultades para conciliar o mantener el sueño.
  - (2) Irritabilidad o ataques de ira.
  - (3) Dificultades para concentrarse.

---

\* *N. del A.:* “flashback” es un anglicismo comúnmente utilizado en Medicina para designar la súbita sensación de revivir una experiencia traumática, experimentada de forma intrusiva.

- (4) Hipervigilancia.
- (5) Respuestas exageradas de sobresalto.
- E) Estas alteraciones (síntomas de los Criterios B, C y D) se prolongan más de un mes.
- F) Estas alteraciones provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Es importante destacar que la ansiedad, aun siendo el síntoma predominante, generalmente coexiste con depresión, disociación y con síntomas negativos como son: el embotamiento afectivo, el retraimiento emocional y social, y la ausencia de espontaneidad. Sin embargo, entre los síntomas que podemos considerar positivos, destacan la hiperactividad psicológica, la hostilidad y la suspicacia.

Existe en estos pacientes un fracaso adaptativo intenso y prolongado, cuyo origen se encuentra en la existencia de un desequilibrio significativo entre las demandas requeridas y los recursos disponibles, lo que resulta en la percepción de pérdida de control, indefensión e incluso pánico, mientras simultáneamente se produce una intensa activación psicofisiológica.

El predominio generalizado de las conductas de evitación y escape de la realidad, explica por sí solo el infradiagnóstico característico de este trastorno, a pesar del intenso sufrimiento y deterioro personal que produce.

### ***2.2.2. Fisiopatología***

Abram Kardiner demostró, como ya se ha comentado anteriormente, que los pacientes que sufrían la llamada “neurosis de guerra” presentaban una constante vigilancia e hipersensibilidad a toda forma de “amenaza ambiental” percibida (28). Estos pacientes presentan dificultades para una apropiada evaluación del estímulo sensorial y una hiperactivación fisiológica. Asimismo se ha demostrado que una variedad de estímulos no directamente relacionados con la experiencia traumática pueden precipitar reacciones fisiológicas extremas en ellos (37). En el caso de esta patología, y a diferencia de otros trastornos mentales, la movilización inapropiada de las

respuestas biológicas de emergencia ante un estímulo inocuo refleja fisiológicamente la incapacidad para una apropiada integración del trauma y su fijación en el pasado traumático. Esta disregulación biológica puede ser medida no sólo con registros psicofisiológicos, sino también en niveles neurohormonales e inmunológicos (38).

El estrés intenso se acompaña de la liberación a la sangre de diversas hormonas, entre las que se encuentran el cortisol, la adrenalina y noradrenalina (NA), la vasopresina, la oxitocina y los opioides endógenos. Estas sustancias ayudan al organismo a movilizar la energía requerida para afrontar una situación de alarma o emergencia, desde la simple liberación de glucosa al torrente sanguíneo hasta una activación del sistema inmune. En un organismo normal, el estrés produce una rápida y pronunciada elevación en los niveles sanguíneos de estas hormonas, los cuales retornan con celeridad a niveles normales después de finalizada la situación estresante; sin embargo, se ha demostrado que el estrés crónico o catastrófico inhibe la eficacia de la respuesta anteriormente descrita, induciendo incluso una insensibilización a dichas sustancias (39).

#### 2.2.2.1. *Disfunción noradrenérgica*

Se ha documentado en estos pacientes una disregulación noradrenérgica central y periférica, demostrada por una elevada concentración de NA y adrenalina en la orina de 24 horas en pacientes con TEPT (40). Esto es significativo, dado que la NA es una hormona crítica en condiciones de alerta del organismo ante amenazas externas o situaciones de lucha o combate, además de jugar un importante papel en la consolidación de la memoria. En respuesta a esta situación se ha observado un aparente mecanismo compensatorio de autoregulación de los receptores adrenérgicos, demostrado en la reducción del número total de receptores plaquetarios alfa-2-adrenérgicos que se ha objetivado en pacientes con este trastorno (41). Asimismo, la activación del sistema noradrenérgico con fármacos como la yohimbina en este tipo de pacientes, tiende a precipitar ataques de pánico, *flashbacks* del episodio traumático, o ambos (42).

#### 2.2.2.2. *Disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA)*

El cortisol es un glucocorticoide liberado por la glándula adrenal en respuesta a una situación de estrés, que es regulado por la hormona liberadora de adrenocorticotropina (ACTH), secretada por la hipófisis. Esta hormona es regulada a su vez por el factor liberador de corticotropina (CRF), procedente del hipotálamo.

Los glucocorticoides y las catecolaminas parecen modular sus efectos de forma recíproca, de tal forma que en situaciones de estrés agudo, el cortisol ayuda a regular la liberación de catecolaminas mediante un mecanismo de “retroalimentación” negativa que abarca al hipocampo, hipotálamo e hipófisis (43). Yehuda et al han propuesto que la función del sistema glucocorticoide es detener las reacciones biológicas que se inician inmediatamente después de la exposición a un estrés agudo, lo que implica que el cortisol es básicamente una hormona “antiestrés” (44).

La exposición crónica al estrés altera permanentemente la relación del organismo con el medio. Mientras el estrés agudo activa el eje HHA e incrementa los niveles sanguíneos de glucocorticoides, el organismo se adapta al estrés crónico activando un mecanismo de “retroalimentación” negativa que resulta en: un descenso en los niveles basales de glucocorticoides, un descenso en la secreción de glucocorticoides en respuesta al estrés y una mayor concentración de receptores de glucocorticoides en el hipocampo (44-46). En este contexto, se ha podido comprobar en pacientes con TEPT una disminución en la excreción urinaria de cortisol, una hipersupresión de la liberación de cortisol en respuesta al test de supresión con dexametasona y un incremento en la concentración de receptores de glucocorticoides en los linfocitos (44,47).

Dos estudios de investigación han llegado a la conclusión de que una baja respuesta del cortisol al estrés puede producir vulnerabilidad en los sujetos al desarrollo de un TEPT. Heidi Resnick et al, estudiando a víctimas de violación, comprueba que las que presentaban una historia previa de abuso sexual, tenían una mayor probabilidad de desarrollar un TEPT en los tres meses siguientes a una violación que aquellas que carecían de dicha historia. Tras un estudio detallado de los niveles de cortisol, los autores concluyen que los individuos con historia previa de asaltos presentaban un valor

medio de cortisol de 15  $\mu\text{g/dl}$ , comparado con el valor medio de 30  $\mu\text{g/dl}$  observado en los individuos sin historia previa de abusos sexuales y, por lo tanto, menos proclives a padecer esta patología (48). McFarlane estudió los factores predictores del desarrollo de un TEPT en víctimas de accidentes de tráfico, encontrando que los niveles de cortisol obtenidos en una sala de urgencias, inmediatamente después del accidente, podían predecir el desarrollo de la enfermedad tres meses después (49).

Se puede concluir que la falta de una respuesta adecuada del cortisol ante una situación de estrés puede impedir que el organismo integre adecuadamente la experiencia traumática, preparando el terreno para el eventual desarrollo de un TEPT.

#### 2.2.2.3. *Disfunción serotoninérgica*

La depleción de serotonina produce en animales un incremento en la irritabilidad, excitabilidad y sensibilidad, así como una exagerada excitación emocional y manifestaciones de agresividad, conductas éstas que presentan una llamativa semejanza con las observadas en pacientes con TEPT (50). Se ha comprobado también una baja actividad serotoninérgica en relación con conductas hostiles, impulsivas y autoagresivas en pacientes con depresión y trastorno límite de la personalidad, un grupo de personas con frecuentes historias personales de trauma infantil (51).

La serotonina juega un papel importante como mediadora de un sistema de inhibición conductual que ayuda a suprimir ciertas conductas inapropiadas motivadas por situaciones estresantes (50,52). En esta línea, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) han sido encontrados efectivos en el tratamiento de síntomas característicos del TEPT, lo que parece confirmar la existencia de una disfunción serotoninérgica en estos pacientes (53).

Las anomalías en el funcionamiento del sistema serotoninérgico se han correlacionado repetidamente con conductas impulsivas y agresivas (54). Se ha postulado una base genética que favorecería el desarrollo de este tipo de conductas; sin embargo, varios estudios han demostrado una estrecha asociación con la existencia de traumas infantiles (55-57). Es probable que ambas conclusiones sean ciertas y, por lo

tanto, que tanto el temperamento innato como la experiencia afecten al funcionamiento del sistema serotoninérgico en el SNC.

#### *2.2.2.4. Disfunción del sistema opioide endógeno*

Se ha comprobado el desarrollo de analgesia mediada por opioides en animales sometidos experimentalmente a situaciones de estrés, así como un incremento de este tipo de analgesia en veteranos excombatientes con TEPT. Esto ha sugerido la hipótesis de una hiperactividad del sistema opioide endógeno en el sistema nervioso central (SNC) de estos pacientes. Un reciente trabajo ha demostrado la existencia de unos niveles significativamente mayores de beta endorfina inmunoreactiva en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes con respecto a sujetos normales, así como una correlación negativa de los niveles de esta sustancia con los síntomas intrusivos y de evitación del TEPT. Queda por determinar si el incremento en la concentración de opioides en el SNC de los pacientes con TEPT antecede al trastorno, confirmando una vulnerabilidad al mismo, o resulta una consecuencia del trauma. La correlación negativa encontrada por estos autores entre los síntomas intrusivos y de evitación y los niveles de beta endorfina sugieren que la hipersecreción de opioides constituye una respuesta adaptativa a la experiencia traumática (58).

Otros investigadores han sometido a ex-combatientes que sufren un TEPT a un test de estrés inducido por el ejercicio físico, para lo cual realizan una prueba de esfuerzo con incremento progresivo del grado de exigencia, obteniendo mediciones de beta-endorfina plasmática en reposo y en el momento de máximo esfuerzo. Los autores han encontrado una elevación significativa de esta sustancia con el ejercicio en sujetos enfermos y no así en sanos, lo que demuestra una exagerada respuesta del sistema opioide endógeno al estrés en estos pacientes (59).

#### *2.2.2.5. Disfunción del sistema inmunológico*

La existencia de múltiples problemas físicos que provocan una alta demanda de servicios médicos en estos pacientes, ha llevado a considerar la posibilidad de que presentaran algún tipo de alteración en su sistema inmunológico (60). Algunos autores

observan una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en mujeres con historia de abuso sexual, demostrando que estas pacientes presentan una alteración inmunológica semejante a la observada en enfermedades como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico (38). Estudios recientes han demostrado, en pacientes con TEPT, un cambio importante en el fenotipo de los linfocitos CD45, conocidos como las “células memoria” del sistema inmunológico, observándose un incremento en la razón CD45RO/CD45RA, un índice de activación linfocitaria (61). Estos hallazgos sugieren, por lo tanto, la existencia de un incremento en la activación de los linfocitos circulantes en pacientes con TEPT.

### ***2.2.3. Perfil típico y factores de riesgo asociados***

Es conocido que algunas características clínicas y de personalidad predisponen al desarrollo de un TEPT, como son la inestabilidad emocional y los rasgos neuróticos de pasividad y dependencia. Sin embargo, se ha demostrado que personas con una buena adaptación global previa y relaciones interpersonales completamente satisfactorias pueden desarrollar el trastorno si la intensidad y la duración del estresor es alta. Asimismo, la existencia de varios estresores puede tener un efecto acumulativo, observándose que cuantos más estresores experimente una persona, más posibilidades tiene de desarrollar un TEPT.

Se han evaluado distintas variables individuales existentes previamente a la exposición al suceso traumático, entre las que se encuentran: la edad, la etnia, el estado civil, el nivel socioeconómico, el nivel de adaptación previo al estado traumático o los antecedentes psicopatológicos familiares. En este contexto, se ha demostrado que la duración y la severidad del trauma es el principal factor predisponente para el desarrollo de un TEPT, por encima de otras consideraciones. No obstante, según disminuye la severidad y/o duración del estresor, la historia psicopatológica familiar puede jugar un importante papel en el sentido de incrementar la probabilidad de sufrir un TEPT (62).

Varios estudios realizados en grupos de mujeres violadas han comprobado que la edad y el nivel socioeconómico son importantes factores de riesgo para el desarrollo de ulteriores trastornos psicopatológicos, de tal forma que se puede afirmar que cuanto más

mayores y pobres son las mujeres que sufren un ataque sexual, más posibilidades tienen de desarrollar posteriormente algún tipo de sintomatología depresiva o trastorno de ansiedad (63). Asimismo, otro estudio ha comprobado que las víctimas de abusos sexuales con antecedentes psiquiátricos previos al trauma, experimentaban en mayor grado depresión, miedo y ansiedad (64).

La adición del “trastorno de estrés agudo” al DSM-IV, ha estimulado recientemente las investigaciones en el campo de la respuesta aguda al trauma. Este trastorno se diferencia del TEPT fundamentalmente en que debe durar un mínimo de dos días y no puede ser diagnosticado después de un mes desde que tiene lugar el suceso traumático, mientras que conceptualmente el TEPT es un trastorno cuya duración es superior a un mes. Estas investigaciones plantean la necesidad de resolver el dilema acerca de si es mejor considerar un solo trastorno que incluya subgrupos con síntomas agudos (con una duración menor de un mes) y crónicos; o bien sería recomendable dividir el TEPT en agudo y crónico (65). En cualquier caso, se ha podido comprobar que el “trastorno de estrés agudo” es un fuerte factor predictivo para la aparición posterior de un TEPT (66).

En un estudio reciente, Ursano et al han identificado como grupo de riesgo para el padecimiento de un TEPT a los trabajadores que desarrollan su labor en contacto con cadáveres (como los equipos de emergencia que actúan en caso de desastres de cualquier tipo), siendo la identificación del fallecido con un amigo o un familiar, un importante factor de riesgo para el trabajador (67).

Según Breslau et al, los principales factores de riesgo para desarrollar un TEPT son: los antecedentes personales de problemas de conducta en la infancia, la extroversión, y los antecedentes personales y/o familiares psiquiátricos. El TEPT parece asociarse con mayor frecuencia al sexo femenino, siendo la existencia de trastornos comórbidos de ansiedad y depresión, y los antecedentes familiares de conducta antisocial, otros importantes factores de riesgo (68,69).

#### **2.2.4. Metodología diagnóstica**

El diagnóstico del TEPT, como el de cualquier otra patología psiquiátrica, debe tener como primer objetivo confirmar que realmente nos encontramos ante un trastorno mental, descartando la existencia de otros trastornos médicos que pudieran justificar la sintomatología que sufre el paciente. Como segundo objetivo fundamental, tras cerciorarnos que efectivamente el paciente sufre un trastorno mental, debemos realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras entidades psiquiátricas, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes afectados de TEPT suelen presentar concomitantemente otros trastornos clínicos y de personalidad, lo que dificulta enormemente el proceso diagnóstico.

Parece evidente, en cualquier caso, que una correcta metodología diagnóstica debe incluir una historia clínica completa y una evaluación psicométrica. Otros métodos diagnósticos se encuentran aún en fase de investigación, aunque no parece lejano el día en que acaben incorporándose a la práctica clínica diaria. Entre estos últimos métodos diagnósticos encontramos el estudio de los marcadores biológicos (estudios bioquímicos e inmunológicos) y la neuroimagen funcional.

##### **2.2.4.1. Historia clínica**

El predominio de las conductas de evitación y escape de la realidad explica la dificultad en el diagnóstico de esta patología, a pesar del sufrimiento que produce la sintomatología, y el deterioro personal que conlleva. El paciente intenta continuamente evitar situaciones, conversaciones y estímulos que le recuerden el acontecimiento traumático. Esta situación, unida a la restricción de la vida afectiva y relacional inherente a la naturaleza del trastorno, hacen enormemente difícil el diagnóstico del TEPT en la práctica clínica habitual.

Parece necesario, por lo tanto, que la historia clínica sea lo más completa y metódica que sea posible, siendo esto imprescindible para confirmar el diagnóstico e iniciar una intervención terapéutica precoz. La entrevista clínica debería incluir:

- Una historia médica general, que incluya los antecedentes médicos personales, los factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades médicas más comunes, los tratamientos médicos recibidos con anterioridad al proceso actual, y el consumo de sustancias tóxicas.
- Una historia psiquiátrica, en el caso de existir antecedentes psiquiátricos.
- Una historia psicológica, que abarque el desarrollo personal, el afrontamiento de las transiciones vitales, los acontecimientos vitales estresantes, etc.
- Una historia familiar (médica y psiquiátrica), social y ocupacional.
- Un examen del estado físico y mental.
- Una historia de la enfermedad actual y una descripción detallada de los síntomas presentes.

Se debe considerar el proceso de diagnóstico del TEPT como estresante en sí mismo. La divulgación dolorosa de los eventos traumáticos, continuamente evitados por los pacientes, constituye una auténtica amenaza para ellos. Debido a esto, algunos expresan temor ante la posibilidad de una pérdida de control que pueda desencadenar incluso una acción violenta.

La sensibilización al estrés que el proceso de diagnóstico y seguimiento puede provocar en los pacientes es especialmente peligrosa en aquellos que están en situación de riesgo en cuanto al abuso de alcohol o drogas. Es muy importante observar meticulosamente las reacciones emocionales del paciente durante este proceso, así como controlar la tendencia a la toma de sustancias para reducir los efectos adversos. El médico debe proporcionar el aprendizaje de ciertas técnicas o estrategias relajantes (p.e., relajación muscular o respiraciones profundas), siendo muy importante mantener una actitud prudente, y suspender el proceso si se considera necesario.

La entrevista clínica debe conseguir registrar una serie de datos importantes que son fundamentales para una correcta valoración individual del paciente. Entre ellos están: la identificación de las influencias importantes que recibe el paciente antes y después del trauma, los factores cognitivos individuales, la comorbilidad, los factores étnicos y culturales, y el entorno cercano del paciente.

#### 2.2.4.1.1. Identificación de las influencias en la historia previa y posterior al trauma

Aunque los datos disponibles sugieren que la naturaleza y extensión del acontecimiento traumático puede explicar la aparición de un TEPT, es esencial que la entrevista incluya cuestiones acerca de la historia personal de aprendizaje así como cualquier complicación posterior al trauma (70). El objetivo es diferenciar los eventos que ocurren en cada período de tiempo, que pueden contribuir e interactuar en el desarrollo de un TEPT.

Se deben plantear las siguientes cuestiones:

- a) ¿Existe una historia previa de acontecimientos vitales asociados a niveles extremos de estrés?. Este dato es especialmente importante si se comprueba abuso sexual o físico, dado que estas experiencias se observan con frecuencia en estos pacientes (56). Parece claro además que los pacientes con un TEPT pueden haber sido expuestos a múltiples eventos traumáticos.
- b) ¿Cómo es el ambiente familiar o en el hogar? (p.e., si hay historia familiar de trastornos mentales o abuso de sustancias).
- c) ¿Hay antecedentes de deterioro o déficits desde el punto de vista social u ocupacional? (p.e., cualquier tipo de conducta antisocial).
- d) ¿Hay algún antecedente de abuso o dependencia de drogas o de alcohol?.
- e) ¿Hay historia previa de daño orgánico cerebral o deterioro cognitivo?.
- f) ¿Cuáles han sido los refuerzos cognitivos y conductuales del paciente?. Esta información es particularmente relevante, dado que permite llegar a conocer las conductas del paciente que pueden ser estimuladas para un mejor afrontamiento del problema.

#### 2.2.4.1.2. Valoración de los factores cognitivos

Sabemos que los individuos que presentan un TEPT tienden a percibir y a interpretar lo que les rodea de una manera característica y, a menudo, distorsionada. Estos pacientes suelen exagerar la probabilidad de sufrir una amenaza en su ambiente, experimentando altos niveles de reactividad psicofisiológica en distintas situaciones de

la vida, además de buscar la evidencia de esa amenaza con el objetivo de confirmar sus expectativas de miedo y construir una explicación para sus síntomas (71,72). Este proceso cognitivo facilita la aparición de conductas de evitación y retirada, a menudo observadas en el TEPT.

La memoria traumática (o las memorias traumáticas) de los pacientes que sufren un TEPT, influye en el procesamiento cognitivo de la información externa que el individuo recibe de su ambiente, realzando su potencial amenazador y contribuyendo de manera importante a la expresión de la sintomatología característica del TEPT, así como a la merma en la habilidad personal para hacer frente a futuros estresores. El hallazgo de cualquier evidencia de confirmación de la amenaza refuerza este modelo distorsionado de pensamiento y relación con el ambiente.

#### 2.2.4.1.3. Comorbilidad esperada

Se ha demostrado que entre el 60 y el 100% de los casos de TEPT presentan además otros trastornos mentales. La patología más comunmente observada es algún tipo de abuso o dependencia de sustancias tóxicas, a menudo utilizadas por los pacientes para afrontar las experiencias cognitivas de tipo intrusivo, para facilitar el sueño, o bien para aliviar los estados de excitación psicofisiológica. Otros trastornos comunes son: depresión mayor, distimia, trastorno de ansiedad generalizada y ataques de pánico.

El uso de una entrevista clínica estructurada es la herramienta recomendada para la correcta valoración de la comorbilidad en el TEPT. Este tipo de entrevista permite además obtener una amplia información acerca del paciente, de su problemática actual, los factores etiológicos (p.e., la historia familiar), el modo de afrontar los problemas, y los intentos previos de tratamiento.

#### 2.2.4.1.4. Evaluación de factores étnicos y culturales

La mayoría de tratamientos desarrollados hasta el momento no contemplan las peculiaridades que presentan los grupos de población minoritarios (tanto en lo que respecta a raza como a entorno cultural). Varios principios generales deberían ser

considerados para obtener una exitosa evaluación y tratamiento de las personas traumatizadas pertenecientes a estos grupos. En primer lugar, es importante explorar si estos pacientes encuentran dificultades para hablar y relatar adecuadamente lo que les pasa a un médico que no comparte el mismo substrato cultural, teniendo en cuenta además que es frecuente la desconfianza hacia el médico (situación que siempre encontramos en un grado variable en todas las poblaciones traumatizadas). En segundo lugar, hay que considerar que los pacientes con diferentes culturas tienen formas distintas de expresarse emocionalmente, aunque compartan una misma lengua. En tercer lugar, es necesario tener presente que los pacientes de grupos minoritarios de población suelen presentar una forma de comunicación diferente a la de los individuos que constituyen las muestras “representativas” utilizadas para la estandarización de los tests psicológicos.

#### 2.2.4.1.5. Valoración del entorno cercano del paciente

Los problemas familiares y de pareja son comunes entre los individuos traumatizados (73). Debido a esto, es importante, siempre que sea posible, incluir en la valoración del TEPT tanto a los familiares más cercanos como a las personas más significativas en el entorno inmediato del paciente. Los objetivos deben ser: a) corroborar los síntomas descritos por el paciente; b) valorar la necesidad de tratamiento de los miembros de la familia; c) informar y educar a las personas próximas al paciente acerca de los efectos psicológicos del trauma (p.e., explicar los síntomas del TEPT, el papel que juega el trauma en la vida del paciente y su entorno, y la razón por la que los síntomas de este trastorno se expresan con mayor probabilidad en determinadas situaciones); d) minimizar los sentimientos de culpa o responsabilidad ante la existencia de ciertos problemas en el hogar (p.e., la falta de los padres); e) entrenar a los familiares y personas próximas al paciente, para ofrecer el apoyo adecuado durante el tratamiento.

#### 2.2.4.2. Evaluación psicométrica

Clásicamente, el desarrollo de la evaluación psicométrica en el TEPT ha ido siempre un paso por detrás del progreso en el diagnóstico clínico de esta patología, simplemente porque es mucho menos complicado describir clínicamente un fenómeno

que el desarrollo de métodos de valoración cuantificables que sean fiables y seguros. Sin embargo, un diagnóstico erróneo del TEPT puede tener serias implicaciones económicas, como ocurre en casos de compensaciones a veteranos de guerra o litigios con compañías aseguradoras, lo que estimula el desarrollo de métodos de diagnóstico que ofrezcan mayor objetividad y fiabilidad. La precisión diagnóstica es esencial, no sólo para asegurar que los pacientes reciben la asistencia médica correcta, sino también para evitar que la sociedad asuma una carga económica innecesaria. Todos estos condicionantes han dado lugar a la valoración multidimensional de los pacientes mediante la combinación de datos objetivos y subjetivos, lo que requiere la utilización de cuestionarios psicológicos cuantificables y entrevistas clínicas estructuradas.

Una de las escalas más utilizadas y aceptadas es la Escala de Impacto de un Acontecimiento de Horowitz et al, en la cual los sujetos valoran el impacto de un acontecimiento traumático o estresante en una escala de quince elementos, siete de los cuales representan episodios de intrusión, y los ocho restantes representan síntomas de evitación o embotamiento (74). Esta escala presenta una buena precisión diagnóstica y una excelente sensibilidad; pero, por el contrario, su menor especificidad da lugar a una baja capacidad para identificar los casos que no padecen TEPT. Entre los aspectos negativos de este test encontramos la falta de unos valores de corte que permitan especificar la presencia o ausencia del trastorno, y la escasa atención a criterios importantes para la valoración del TEPT, como la reactividad experimentada por estos pacientes.

La entrevista estructurada de Spitzer y Williams es una entrevista genérica que, valorando los síntomas de todos los trastornos mentales, permite registrar la presencia de varios síndromes clínicos en el mismo paciente (75). Se proporcionan una serie de preguntas que permiten al entrevistador confirmar o descartar la categoría diagnóstica, además de requerir por parte del entrevistador un juicio sobre la cualidad de la información que aporta el paciente.

La entrevista estructurada diagnóstica de Robins et al es otra de las consideradas genéricas, que valora las categorías diagnósticas del DSM-III-R, incluyendo el TEPT (76). Sin embargo, su utilización para el diagnóstico de este trastorno debe hacerse con

precaución, dado que se pudo comprobar que subestimaba la prevalencia del TEPT en veteranos de la Guerra de Vietnam (77).

También se utilizan la entrevista estructurada para el TEPT de Davidson, Smith y Kudler, orientada a la valoración de los síntomas característicos del TEPT (78), y la entrevista estructurada para los trastornos de ansiedad, de DiNardo et al, empleada como herramienta para el diagnóstico diferencial de los trastornos de ansiedad (79).

La evaluación psicométrica puede constar de cuestionarios que valoran la psicopatología general, calidad de vida, alexitimia, ansiedad y existencia de trastornos depresivos. Entre estas pruebas se encuentran: el cuestionario de noventa síntomas (más conocido como SCL-90R) de Derogatis et al (80), el índice de reactividad al estrés de González de Rivera (81), el cuestionario HAD para valorar ansiedad y depresión (82), el cuestionario médico de estrategias de afrontamiento de Feifel et al (83), el cuestionario de apoyo social en las relaciones interpersonales de Suurmeijer et al (84), el cuestionario de calidad de vida de Ruiz y Bacon (85), y el cuestionario TAS para valorar alexitimia (86).

#### 2.2.4.3. Marcadores biológicos

Actualmente el diagnóstico de las enfermedades mentales sigue basado en la historia clínica y en el examen psicopatológico. No obstante, la pretensión de la Psiquiatría actual es conseguir identificar marcadores biológicos que permitan, no sólo objetivar el diagnóstico clínico, sino incluso predecir la respuesta al tratamiento. En el momento actual, y dado que parece evidente el hecho de que las enfermedades psiquiátricas se deben fundamentalmente a alteraciones en el normal funcionamiento del cerebro, debemos considerar a los marcadores biológicos como un elemento irrenunciable en el marco del proceso diagnóstico de estas enfermedades.

Entre los marcadores biológicos considerados en el diagnóstico del TEPT, encontramos:

- Un estado hiperadrenérgico central y periférico (40). Este estado es responsable de síntomas clínicos positivos como las intrusiones, pesadillas o síntomas disociativos.
- Una reducción del número total de receptores plaquetarios alfa-2-adrenérgicos secundaria al estado hiperadrenérgico, resultando en una desensibilización debida a la exposición crónica a altos niveles de catecolaminas circulantes (41).
- Una disminución en la excreción urinaria de cortisol, con hipersupresión de la liberación de cortisol en respuesta al test de supresión con dexametasona, e incremento en la densidad y sensibilidad de receptores de glucocorticoides en los linfocitos (44,47). Esto se produce a largo plazo y probablemente tras una prolongada secreción de ACTH, dado que se ha podido demostrar que el impacto agudo de un estresor traumático produce un hipercortisolismo inicial que daña el hipocampo (87). Este daño al hipocampo se manifiesta con un déficit cognitivo persistente, caracterizado por dificultad en la atención y concentración de los pacientes, y deterioro de la memoria de fijación.
- Una menor concentración basal de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en linfocitos y plaquetas, así como una menor respuesta de AMPc a la estimulación con isoproterenol. La actividad de la adenilato ciclasa plaquetaria y linfocitaria parece ser un marcador biológico del TEPT, debido a una disfunción intrínseca en el sistema de transducción del AMPc (88).
- La analgesia fásica con estimulación estresante es secundaria a la hiperactividad del sistema opioide endógeno (58,59). Este sistema es probablemente responsable también de síntomas negativos como el embotamiento emocional.
- Se ha observado en estos pacientes un cambio importante en el fenotipo de los linfocitos CD45, conocidos como las “células memoria” del sistema inmunológico, observándose un incremento en la razón CD45RO/CD45RA, lo que constituye un índice de activación linfocitaria (61).

#### 2.2.4.4. Neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen son actualmente uno de los métodos más poderosos de que disponemos para el estudio de la estructura y la función cerebral *in vivo*. La neuroimagen funcional trata de obtener datos que reflejen índices de actividad neuronal (p.e. mediante el estudio del flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo de la glucosa), la capacidad de ligadura de los neuroreceptores, o la concentración de determinados compuestos químicos. Las diversas modalidades de imagen se categorizan según el tipo de energía utilizado para generar las señales que posteriormente formarán las imágenes. Como ya se ha comentado con anterioridad, las técnicas de Medicina Nuclear (p.e., la tomografía por emisión de fotón único [SPECT] y la tomografía por emisión de positrones [PET]) utilizan la energía emitida por la desintegración radiactiva, mientras las técnicas de resonancia magnética (p.e., resonancia magnética funcional y la resonancia magnética espectroscópica) se basan en la energía cedida por los constituyentes del tejido cerebral tras ser sometidos a un potente campo magnético.

Se han empleado varios modelos o paradigmas en los estudios de investigación con neuroimagen funcional en distintas entidades psiquiátricas, entre los cuales se encuentran los estudios realizados en situación basal o neutral (estudios simples pre y/o post-tratamiento), estudios de provocación sintomatológica, estudios de activación cognitiva y estudios de caracterización neuroquímica. Algunos de estos modelos se han extrapolado al estudio del TEPT, con mayor o menor éxito en cuanto a la uniformidad de los resultados obtenidos.

Actualmente, en cuanto al estudio del TEPT se refiere, la neuroimagen se considera una prueba complementaria orientada más a la investigación que a la práctica clínica diaria, debido fundamentalmente tanto a la falta de estandarización en cuanto al modelo diagnóstico más adecuado, como a la diversidad de los resultados obtenidos hasta el momento. No obstante, la capacidad de la neuroimagen para documentar anomalías estructurales y funcionales en el TEPT ha abierto nuevos caminos para el entendimiento de los filtros neuronales concernientes a la interpretación de la información sensorial en esta patología. Estos estudios han producido un gran número de inesperados hallazgos, los cuales pueden modificar la forma en que

conceptualizamos el TEPT, y pueden forzar una reevaluación de las intervenciones terapéuticas más adecuadas.

Entre los hallazgos observados en los estudios de neuroimagen realizados en pacientes con TEPT encontramos los siguientes:

- Un menor volumen en el hipocampo derecho de pacientes con TEPT con respecto a sujetos sin patología psiquiátrica.
- Un incremento del FSCr en el córtex orbitofrontal y un menor índice izquierda/derecha en hipocampo durante la realización de tareas cognitivas.
- Un incremento del FSCr en la región amigdalar y estructuras límbicas y paralímbicas asociadas del hemisferio derecho, así como menor FSCr en ciertas regiones corticales del hemisferio izquierdo (córtex temporal medial y el área de Broca), cuando se realiza el estudio con paradigmas de provocación sintomatológica.

Éstos y otros hallazgos obtenidos mediante las técnicas de neuroimagen funcional, serán analizados y discutidos con detalle en posteriores capítulos.

## ***3. Planteamiento***

### **3.1. LA TOMOGAMMAGRAFÍA CEREBRAL EN LA EVALUACIÓN DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO**

#### ***3.1.1. Tomogammagrafía de emisión de fotón único***

La tomogammagrafía de emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT), es una técnica de Medicina Nuclear que permite conocer la distribución tridimensional de un radionúclido en el paciente.

Los equipos de SPECT constan de uno o varios cabezales detectores, cada uno de los cuales consta de un detector de centelleo sólido, que emplea como sustancia luminiscente un cristal de yoduro de sodio con impurezas de talio [INa(Tl)], y un elevado número de fotomultiplicadores acoplados a él. Esta configuración es la encargada de detectar los fotones emitidos en la desintegración del radionúclido, y requiere anteponer al cristal un dispositivo denominado colimador, cuya función es seleccionar los fotones que poseen una dirección determinada (útiles para obtener una imagen de la distribución del radionúclido en esa dirección), y rechazar aquellos que lleguen al detector en una dirección no deseada. Estos equipos constan de un mecanismo de rotación controlado por un sistema informático, que permite el giro de los detectores alrededor de un eje en el que se coloca al paciente, lo que les permite obtener la información desde cualquier orientación en torno a él.

En la SPECT, los datos se recogen en imágenes planares obtenidas en múltiples direcciones, denominadas proyecciones, las cuales contienen la información total de la actividad en las tres dimensiones. Esta información se puede ordenar en cortes tomográficos mediante la aplicación de complicados algoritmos, siendo el más utilizado de ellos el denominado “retroproyección filtrada”.

El desarrollo de la SPECT para el estudio del cerebro está muy relacionado con el tipo de imágenes generadas, que aportan distinta información funcional según el tipo de radiotrazador utilizado. Así, podemos obtener información que nos permite evaluar las modificaciones fisiopatológicas que pueden ocurrir en el cerebro, en términos de flujo sanguíneo, volumen sanguíneo, densidad de receptores, o actividad metabólico-

replicativa del tejido cerebral, frente a las técnicas de neuroimagen morfológica como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética tradicional (RM), cuyo fin principal es el estudio de las anomalías estructurales.

El Cloruro de talio ( $^{201}\text{Tl}$ ) es un radiotrazador que se fija en áreas del tejido cerebral con elevada actividad metabólico-reproductiva, siendo el más ampliamente utilizado para el estudio de los tumores cerebrales, tanto primarios como metastásicos. El grado de captación refleja el contenido regional de potasio y la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa de la membrana celular (89,90). Por otra parte, la fijación de este fármaco es flujo dependiente, y requiere células viables y metabólicamente activas, de manera que aquellas regiones perfundidas por vasos sanguíneos lesionados presentarán una concentración intracelular de este compuesto.

Otros radiotrazadores útiles para el estudio de los tumores cerebrales son los isonitrilos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , como el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metoxi isobutil isonitrilo), compuesto más representativo de este grupo (91). Los isonitrilos se caracterizan por una elevada lipofilia asociada a una carga positiva, aunque para una adecuada fijación tisular se necesita la ayuda de un buen flujo sanguíneo regional, así como de un adecuado estado de los vasos que perfunden dicha área.

Entre los radiotrazadores que muestran afinidad por los neuroreceptores, uno de los más utilizados ha sido la  $^{123}\text{I}$ -IBZM ( $^{123}\text{I}$ -yodobencilamida), que presenta una elevada y selectiva afinidad por los receptores dopaminérgicos D2, pudiendo así obtener imágenes de los mismos, evaluando su cuantificación y las respuestas a determinados tratamientos (92). Esto es de una gran trascendencia clínica, dado que el sistema dopaminérgico juega un importante papel en la coordinación de la función normal del cerebro, y es un sitio primario de acción de las drogas neurolépticas utilizadas en el tratamiento de patologías como la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. Adicionalmente, éstas y otras enfermedades, como el corea de Huntington, están asociadas a cambios en la densidad de los receptores dopaminérgicos en el cerebro (93).

Otros radiotrazadores utilizados para el estudio de los neuroreceptores son: el  $^{123}\text{I}$ -IQNB ( $^{123}\text{I}$ -3-quinuclidinil-4-yodobencilato), ligando desarrollado para unirse a los

receptores colinérgicos muscarínicos y útil para el estudio de la enfermedad de Alzheimer (93), y el Iomazenil ( $^{123}\text{I}$ -Ro16-0154m), que muestra afinidad por los receptores benzodiazepínicos (94-96). Este último radiotrazador se fija fundamentalmente en la región medial de la corteza occipital, y muestra alteraciones en este tipo de receptores en casos de epilepsia parcial (93), así como en trastornos de ansiedad (97,98). Muy recientemente, un estudio ha demostrado una disminución de la fijación del iomazenil a los receptores benzodiazepínicos en pacientes con TEPT, lo que puede estar en relación bien con una disminución en el número de receptores o bien con una menor capacidad de fijación de los mismos. Este hecho podría tener relación con la sintomatología presente en estos pacientes (99).

Para el estudio del flujo sanguíneo o perfusión cerebral, utilizamos radiotrazadores como el  $^{123}\text{I}$ -IMP ( $^{123}\text{I}$ -isopropil yodoanfetamina), el primer trazador de perfusión cerebral que fue sintetizado y que permanece como el más idóneo en cuanto a su biocinética (100,101). No obstante, el  $^{123}\text{I}$  no es un radionúclido ideal, dado que emite fotones de alta energía y no es producido por un generador, lo que genera una menor disponibilidad que la de los compuestos tecnecios.

Otro radiotrazador de perfusión cerebral es el  $^{133}\text{Xe}$ , que permite estimar el FSCr mediante el aclaramiento de este gas inerte del cerebro tras su inhalación (102,103). La técnica de SPECT con  $^{133}\text{Xe}$  presenta algunas limitaciones, como la baja energía fotónica del radiotrazador y su rápido aclaramiento del cerebro, lo cual conduce a una pobre resolución espacial. Se requiere una instrumentalización muy especializada con alta sensibilidad para obtener múltiples imágenes durante el aclaramiento del gas, siendo, por tanto, técnicamente más difícil de realizar que los métodos que emplean radiotrazadores de administración intravenosa.

Los radiotrazadores de perfusión cerebral marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se benefician de las óptimas características físicas del radionúclido, como son la escasa vida media (6 horas) o la baja energía de sus fotones monoenergéticos (140 KeV). Dos productos marcados con este radionúclido son los más utilizados actualmente para el estudio de la perfusión cerebral: el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametil propilen amino oxima), y el más reciente  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  unido a un dímero de etil cisteinato). Ambos son neutros y

lipofílicos, acumulándose en el cerebro tras un corto período de tiempo después de su administración intravenosa.

El  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO es el radiotrazador de perfusión cerebral más empleado actualmente en todo el mundo. El correcto procedimiento de marcaje de este complejo hace que las formas moleculares de carga neutra (lipofílicas), predominen sobre las ionizadas (hidrofílicas), lo que unido a su pequeño tamaño molecular (menor de 500 D), le confiere la propiedad de atravesar las membranas biológicas; de ahí su importancia y utilización tanto para estudios cerebrales, como para la realización de técnicas de marcaje celular (104-106). Presenta una rápida captación por parte del tejido cerebral, pero sólo una moderada extracción cerebral “de primer paso”, subestimando por tanto el FSCr (107,108). Una característica importante de estos complejos de cara a su uso clínico es la gran inestabilidad molecular *in vitro*, por lo que el tiempo transcurrido entre el proceso de marcaje y su administración al paciente debe ser lo más breve posible.

El  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD presenta las siguientes ventajas con respecto al  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO: una mayor estabilidad *in vitro* tras el marcaje, un rápido aclaramiento sanguíneo de los metabolitos marcados, un bajo lavado celular, una despreciable redistribución intracerebral, y una alta extracción cerebral del compuesto (109-111). Con este radiotrazador se ha podido observar una mayor actividad en el lóbulo occipital y en los cortes temporales inferiores en sujetos sanos de mediana edad, con respecto a las imágenes obtenidas en los mismos sujetos con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, mientras que un patrón inverso se observó en áreas centrales como el centro semioval, los ganglios basales y la sustancia blanca periventricular (112). Estas diferencias se deben probablemente al patrón específico de aclaramiento del  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD, que presenta significativas variaciones regionales, así como al diferente metabolismo de ambos radiotrazadores (113,114). En parte debido a esto, se ha comprobado que hay una relación no lineal entre el flujo sanguíneo cerebral y la actividad tisular de  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD, siendo las imágenes obtenidas con este radiotrazador probablemente una combinación de perfusión y una específica reacción enzimática (115).

En el momento actual, aún no se han definido unas aplicaciones concretas para la SPECT cerebral en el estudio de las patologías psiquiátricas, aunque esta técnica sigue siendo considerada como acreedora de un futuro prometedor. Esto es así probablemente debido al limitado papel que pueden jugar las técnicas de neuroimagen anatómica en el campo del diagnóstico de la patología psiquiátrica.

La SPECT cerebral de perfusión es una técnica actualmente muy extendida, de alta disponibilidad y bajo coste. Dado el paralelismo existente entre actividad neuronal, metabolismo y flujo sanguíneo cerebral (116), la SPECT cerebral de perfusión permite obtener información de alteraciones funcionales en imágenes tomográficas, siempre que las distintas regiones cerebrales estudiadas se encuentren anatómicamente íntegras.

Se han observado alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en varios trastornos mentales, como en esquizofrenia, depresión, trastornos del ánimo y trastorno obsesivo compulsivo (15,17,117,118). Aunque estos hallazgos no son específicos de ninguna enfermedad particular, se ha propuesto que la hipoperfusión de diferentes áreas cerebrales, como los lóbulos frontales o los temporales, puede asociarse con algunos síntomas típicos. En la actualidad, el objetivo común de la inmensa mayoría de los estudios de SPECT en Psiquiatría consiste en descubrir la existencia de patrones de perfusión cerebral que documenten una disfunción cerebral característica de las distintas entidades psiquiátricas.

Debido a la posibilidad del estudio de la actividad metabólica cerebral que se obtiene de forma indirecta con la SPECT cerebral, esta técnica está demostrando también un gran potencial para la evaluación de la respuesta cerebral a varios estímulos exógenos. Esto ha permitido el desarrollo de varios procedimientos de intervención utilizando SPECT, que permiten evaluar de forma objetiva los efectos de diversos test de activación cerebral (más conocida en la literatura médica como “neuroactivación”) en la función de las distintas regiones cerebrales, según sea esta activación de tipo cognitivo, sensorial, motor o farmacológico.

Lucey et al han estudiado mediante SPECT el FSCr en pacientes con agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y TEPT, demostrando una disminución de la

perfusión en las regiones corticales frontales superiores así como en el núcleo caudado derecho en el TOC y en el TEPT (119). Adicionalmente, observaron una correlación significativamente negativa entre la perfusión en el núcleo caudado y la severidad de los síntomas en el TEPT. Estas tres patologías psiquiátricas son trastornos de ansiedad, por lo que estos hallazgos contrastan con los observados por los mismos autores en un estudio anterior, que demuestra que la ansiedad tiende a elevar el FSCr (120). La conclusión de estos autores es que tanto el TOC como el TEPT presentan un reducido FSCr en el núcleo caudado derecho, estando este hecho en posible relación con características comunes a ambos trastornos, como los pensamientos obsesivos o los recuerdos recurrentes e intrusivos.

Liberzon et al han estudiado el FSCr en un paciente con TEPT, veterano de la Guerra de Vietnam, que experimentó un episodio disociativo tipo *flashback* durante la exposición a sonidos de combate. El paciente sufrió un cuadro de lloro, diaforesis, taquipnea y agitación severa. Los resultados de la SPECT practicada al paciente demostraron una dramática alteración en la relación de la perfusión cortical con respecto a la perfusión subcortical durante la experimentación del *flashback*, pero no durante la tomografía realizada de control. Los autores encontraron una mayor actividad en el tálamo con relación a la actividad observada en las regiones corticales, hecho que no se reproducía al someter al individuo a una tomografía de control mientras escuchaba un sonido neutro (121). Parece que este hallazgo puede representar el cambio de atención experimentado por el paciente, desde un estímulo externo hacia el estímulo interno del *flashback*, en posible relación con la hipotética función del tálamo como “puerta de entrada” de los sentidos (122). Asimismo, los resultados parecen estar en consonancia con la afirmación por parte de algunos autores del importante papel que puede jugar el tálamo en la generación de los síntomas disociativos en el TEPT (123).

Los modelos de provocación sintomatológica, en combinación con la neuroimagen funcional, constituyen una importante herramienta para visualizar la correlación neuroanatómica de los síntomas psiquiátricos. Utilizando este tipo de paradigmas, Liberzon et al observaron, en pacientes con TEPT, un incremento en el FSCr en áreas relevantes de lo que se ha dado en llamar “sistema límbico del cerebro”, un término amplio que generalmente se refiere a la amígdala, el hipocampo, el

hipotálamo, el tálamo y las regiones corticales adyacentes o “paralímbicas” (tales como el cíngulo anterior, la corteza orbitofrontal, la ínsula y los polos temporales). El modelo de provocación utilizado en este trabajo consistía en someter a veteranos de Vietnam con y sin TEPT, y a un grupo de sujetos control, a la audición de sonidos de combate. El resultado de la SPECT realizada tras la exposición fue un aumento del FSCr en el cíngulo anterior y corteza prefrontal medial en los tres grupos de pacientes, mientras que tan sólo aquéllos que padecían un TEPT mostraban aumento del FSCr en la amígdala izquierda. Estos hallazgos parecen demostrar que el sistema límbico del cerebro puede ser mediador en la respuesta a un estímulo aversivo, tanto en sujetos sanos como en pacientes con TEPT, siendo la activación de la región amigdalara característica del TEPT (124).

Un estudio reciente llevado a cabo por Sachinvala et al con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y SPECT, demostró en pacientes con TEPT un aumento relativo del FSCr en áreas límbicas y en el córtex temporal y parietal derechos, comparados con voluntarios normales (125). El resultado de este estudio sigue incidiendo en el importante papel que parece jugar el sistema límbico en este trastorno, de forma coincidente con los resultados obtenidos por otros autores. Dado que el sistema límbico del cerebro mantiene una estrecha relación con la memoria y la emoción, no es de extrañar su intervención en el TEPT, teniendo en cuenta la importancia que tiene la memoria intrusiva y emocional en la sintomatología de este trastorno.

Varios trabajos demuestran una relación entre el estrés y las alteraciones en la capacidad de enlace de los receptores benzodiazepínicos (126,127). La FG7142, un agonista inverso de los receptores de benzodiazepinas, induce un estado de ansiedad severa semejante a un ataque de pánico en sujetos sanos (126). En este contexto, y utilizando SPECT con [ $^{123}\text{I}$ ]iomazenil, un estudio ya referido anteriormente ha demostrado un menor número de receptores benzodiazepínicos y/o una menor capacidad de enlace de los mismos en el córtex prefrontal medial de pacientes con TEPT, comparados con un grupo de sujetos sanos. Los autores del estudio llegan a la conclusión de que las alteraciones en la funcionalidad de los receptores benzodiazepínicos en dicha área cerebral podrían ser la base de muchos de los síntomas referidos por los pacientes que sufren este trastorno (99).

Un debate actualmente abierto es la relación existente entre la pérdida de conciencia momentánea tras un traumatismo craneal y las alteraciones cognitivas y emocionales subsecuentes. El peso de la evidencia sugiere que el traumatismo leve y no complicado puede causar un deterioro cognitivo agudo que es orgánico en su etiología, pero que los síntomas agudos o persistentes aparecidos tardíamente son el resultado de una respuesta psicológica. Cada vez son más las evidencias que sustentan la idea de que el TEPT puede desarrollarse tras un TCE (128).

La sintomatología que suele observarse tras un traumatismo craneoencefálico (TCE) severo es una compleja combinación de trastornos afectivos, conductuales y neurológicos (129), siendo los trastornos afectivos y conductuales una importante carga para la familia del paciente, debido a su persistencia en el tiempo y a las dificultades que crean para una correcta reintegración psicosocial (130).

Las técnicas de neuroimagen funcional, como la SPECT de perfusión, permiten obtener una imagen de la distribución y extensión de la disfunción cerebral que ocurre tras un TCE, mostrando áreas de hipoactividad en ausencia de daño estructural observable con las técnicas habituales de neuroimagen morfológica, como la TC o la RM. En esta dirección han trabajado autores como Oder et al, demostrando una correlación negativa entre la severidad de las conductas desinhibitorias y el FSCr en lóbulos frontales, una correlación más débil, pero igualmente significativa, entre el aislamiento social y el FSCr en el hemisferio izquierdo, y también entre el deterioro neurológico y cognitivo y la actividad observada en tálamos; así mismo, observaron una relación entre la conducta agresiva y un menor FSCr en regiones derechas del cerebro. Estos autores demuestran la importancia de la localización de la lesión postraumática en la aparición de los distintos trastornos de conducta observados en estos pacientes (131).

Formisano et al realizó un estudio sobre siete pacientes que habían sufrido un TCE severo y presentaban síntomas de deterioro frontal, demostrando, mediante SPECT de perfusión con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, un menor FSCr frontal en todos ellos, mientras que la RM sólo observó lesiones focales en tres de ellos (en lóbulos temporales y parietales) y una moderada atrofia cortical en otro. Los autores llegan a la conclusión de que la SPECT cerebral presenta una mayor sensibilidad en la detección de lesiones que la RM,

---

por lo que puede convertirse en un instrumento útil en la correlación con algunos trastornos de la conducta presentes en estos pacientes (132).

### ***3.1.2. Tomogammagrafía de emisión de positrones***

La tomogammagrafía de emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) es una técnica de Medicina Nuclear que proporciona información funcional cuantitativa de los procesos metabólicos que tienen lugar en el organismo. Esta información se obtiene a través de la distribución espacial de un radiofármaco emisor de positrones, que requiere unos equipos con métodos de adquisición más complejos que la SPECT convencional, pero que presentan una mayor sensibilidad de detección.

Los radiofármacos utilizados en la PET incluyen radionúclidos de vida media muy corta, que decaen emitiendo positrones. En unos pocos nanosegundos, estos positrones migran en los tejidos una corta distancia, disipan parte de su energía, y se aniquilan por colisión con los electrones presentes en el medio. El proceso de aniquilación convierte el par positrón-electrón en dos fotones gamma, cada uno de ellos con una energía de 511 keV, que se generan a lo largo de la misma línea geométrica pero en direcciones opuestas.

Las modernas cámaras de PET constan de uno o varios anillos de detectores individuales que rodean al paciente (de gran eficiencia y aptos para su utilización con fotones de 511 keV de energía), y de un sistema informático que se encarga de procesar la información obtenida.

Cuando se detectan dos fotones en direcciones opuestas, se dice que están en “modo de coincidencia”, y la localización de los dos detectores implicados define la línea en la que se encontrará el emisor de positrones. A continuación, esta información es procesada mediante la utilización de un algoritmo de reconstrucción tomográfica, obteniendo imágenes en distintos cortes transaxiales.

Sólo un limitado número de radionúclidos puede ser utilizado para PET, entre los que se encuentran el F-18 (flúor-18), el N-13 (nitrógeno-13), el C-11 (carbono-11),

el O-15 (oxígeno-15) y el Rb-82 (rubidio-82). La vida media corta de estos radionúclidos permite minimizar la exposición del paciente a la radiación y, por lo tanto, su incorporación a las moléculas biológicas requeridas.

La F-18 fluorodeoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa, es el radiofármaco más utilizado actualmente en PET, empleándose en el estudio del metabolismo glucídico en el cerebro, en el corazón o en cualquier otro órgano. Asimismo, la FDG es empleada en la localización de tumores malignos que presentan un alto metabolismo glicolítico. El amoníaco marcado con N-13 es un radiofármaco de flujo sanguíneo utilizado comúnmente para estudios de perfusión cardíaca y viabilidad miocárdica. El agua marcada con O-15 permite el estudio del flujo sanguíneo en Neurología y Cardiología. El C-11 es útil al formar parte de radiofármacos que se incorporan a moléculas biológicas, permitiendo estudiar el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos, la síntesis de proteínas y la distribución de algunos neuroreceptores.

La detección de fotones mediante un sistema de coincidencia resulta en una mejora de la sensibilidad de esta técnica con respecto a otras como la SPECT tradicional. Esto es así debido a que no requiere un sistema de colimación, presenta un menor efecto de la dispersión fotónica en la calidad de las imágenes, y existe la posibilidad de determinar la atenuación de los fotones en cada sujeto (permitiendo obtener datos cuantitativos con trazadores biológicamente activos). Entre otras ventajas de la técnica se cuentan su mayor resolución temporal y espacial, y la capacidad de administrar unos niveles mayores de actividad debido a la corta vida media de los emisores de positrones.

Entre las principales desventajas de esta técnica con respecto a la SPECT tradicional, se encuentra la necesidad de una ubicación próxima a la fuente productora de los emisores de positrones (ciclotrones), o bien la disponibilidad de dicha fuente en el mismo lugar que la cámara PET, lo que encarece la exploración. Adicionalmente, la cámara de SPECT es de menor tamaño, técnicamente más simple, y los radiofármacos que utiliza son a menudo más baratos y accesibles que los emisores de positrones, sin existir la necesidad de una localización cercana a la fuente productora.

Las principales indicaciones clínicas de la PET en Neurología incluyen la evaluación de los tumores primarios del SNC, la epilepsia y la demencia. La FDG es el radiofármaco más comúnmente utilizado, seguido de los agentes que estudian la perfusión, como el N-13 NH<sub>3</sub> (amoníaco marcado con N-13). Otros radiofármacos, como la C-11 metionina para estudiar el metabolismo de los aminoácidos, o la F-18 levodopa como marcador dopaminérgico presináptico (utilizado en el estudio de la Enfermedad de Parkinson), son cada vez más comunes. Asimismo, cada vez son más numerosos los radiofármacos capaces de unirse a neuroreceptores, permitiendo el estudio en vivo de los sistemas de neurotransmisión en sujetos sanos o enfermos.

En Psiquiatría, una de las más precoces aplicaciones de la PET fue el estudio de la esquizofrenia, encontrándose anomalías en el metabolismo cerebral de la glucosa en estos sujetos (133). Por otra parte, la utilidad de la PET para estudiar la farmacodinamia de determinados fármacos utilizados en Psiquiatría, ha revolucionado el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de estas enfermedades. En esta línea, se ha estudiado el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> de dopamina por parte de los fármacos antipsicóticos en esquizofrénicos, siendo una prueba útil para demostrar que existe una relación directa entre la ocupación de los receptores D<sub>2</sub> del núcleo estriado por parte de las drogas antipsicóticas, y el beneficio clínico que producen (134).

En el campo de la Psiquiatría, la utilización de la PET ha conllevado una gran disparidad de hallazgos con los obtenidos mediante SPECT. Esto no significa necesariamente un fallo en la reproductibilidad de los estudios o la existencia de resultados contradictorios, puesto que a menudo dichos estudios no son comparables por estudiar funciones cerebrales distintas, la disparidad de condiciones en las que se desarrollan y las distintas poblaciones estudiadas. Adicionalmente, otras razones que explican este hecho son la complejidad intrínseca del SNC, los extensos y complicados cambios que pueden asociarse con las distintas patologías y la heterogeneidad clínica de las entidades psiquiátricas.

El primer estudio que, mediante PET, realizó una observación directa de los cambios funcionales que se producen en el cerebro de pacientes con TEPT, se llevó a cabo por Semple et al en 1993 (135). Este trabajo medía el flujo sanguíneo cerebral con

agua marcada con O-15 en pacientes con TEPT y comorbilidad por abuso de sustancias tóxicas, comparando los resultados con un grupo control de sujetos normales. Estos autores encontraron un incremento en el flujo sanguíneo cerebral en la corteza orbitofrontal de los pacientes con TEPT, así como un valor reducido de la relación entre el flujo del hipocampo izquierdo y el del hipocampo derecho. Sin embargo, estos resultados deben ser valorados con precaución debido a la influencia que sobre las diferencias apreciadas en el FSCr pueden haber ejercido el abuso de sustancias tóxicas, las diferencias de edad entre los grupos estudiados y el pequeño tamaño muestral. Posteriormente, estos mismos autores demostraron un menor FSCr en el córtex parietal derecho de sujetos con TEPT, aunque la interpretación de estos resultados, desafortunadamente, debe tener en cuenta de nuevo la comorbilidad por dependencia o abuso de drogas (136). En un estudio publicado más recientemente, encuentran que un estímulo auditivo neutro produce un aumento del FSCr en la amígdala derecha y circunvolución parahipocampal izquierda en pacientes con TEPT e historia de abuso de cocaína y alcohol, mientras que sujetos normales presentan un mayor FSCr en la corteza frontal, tanto en condiciones basales como durante la estimulación. Estos autores postulan que el lóbulo frontal y la amígdala pueden estar recíprocamente relacionados, y su contribución al procesado de estímulos neutros perturbada en estos pacientes. Sugieren además que el uso de cocaína puede estar relacionado con la activación amigdalal encontrada en el TEPT (137).

Para estudiar la correlación neuroanatómica de los síntomas psiquiátricos, se han utilizado, como ya se ha descrito previamente con la SPECT, los estudios de neuroimagen funcional en combinación con paradigmas de provocación sintomatológica. Varios autores han demostrado una exagerada respuesta autonómica en pacientes con TEPT al ser sometidos, mediante una exposición controlada experimentalmente, a estímulos relacionados con el trauma. El incremento en la reactividad fisiológica que se produce en estos pacientes puede ser provocado con imágenes y sonidos relacionados con el trauma o bien a través de técnicas de recuerdo mediante la escritura, e incluyen habitualmente un incremento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial (138-140).

Rauch et al demostraron que, en pacientes con TEPT, el recuerdo de eventos traumáticos autobiográficos producía un incremento del FSCr en el hemisferio derecho a nivel del córtex orbitofrontal medial, ínsula, polo temporal anterior, córtex temporal medial y córtex visual secundario, así como un menor FSCr en el córtex temporal medial y córtex frontal inferior (área de Broca) del hemisferio izquierdo. También encontraron mayor FSCr en amígdala derecha y córtex cingular anterior (141). Estos autores llegan a la conclusión de que los síntomas propios del TEPT son mediados por el sistema límbico y paralímbico derechos, y justifican la hiperactividad de la amígdala por el importante papel que juega en la memoria emocional. La desactivación de las estructuras izquierdas (incluyendo el área de Broca) parece estar en relación con las dificultades de estructuración cognitiva y expresión verbal de aquellos eventos que constituyen la experiencia traumática precipitante. El hallazgo del incremento del FSCr en el córtex visual durante el recuerdo traumático sugiere que los fenómenos de reexperimentación en el TEPT pueden estar relacionados con la activación de estructuras cerebrales sensoriales. Tales fenómenos deben distinguirse de la memoria visual ordinaria, dado que cuando un paciente experimenta un *flashback* es “como si el trauma estuviera ocurriendo”, lo que puede requerir la activación del córtex visual, con activación o desactivación de otras regiones corticales. En cualquier caso, la inexistencia de un grupo control en este estudio hace difícil determinar si los cambios encontrados son específicos del TEPT.

En esta línea de investigación, Shin et al (142) incluyeron individuos expuestos a acontecimientos vitales estresantes pero sin TEPT. Estos autores sometieron a veteranos de la Guerra de Vietnam, con y sin TEPT, a condiciones de percepción visual y representación mental de imágenes relacionadas con la experiencia de guerra. Durante la percepción visual de fotografías relacionadas con el combate, sólo el grupo de TEPT presentaba una disminución del FSCr a nivel del área de Broca; por otra parte, durante la representación mental de imágenes de guerra, sólo el grupo de TEPT mostraba un incremento del FSCr en la amígdala derecha y córtex cingular anterior. Los autores llegan a la conclusión de que el cíngulo anterior y la amígdala derecha juegan un importante papel en los fenómenos de reexperimentación del TEPT. En un estudio posterior llevado a cabo por los mismos autores, encuentran que al someter a individuos con y sin TEPT a condiciones de recuerdo del trauma se incrementa el FSCr en las

regiones paralímbicas anteriores del cerebro en ambos grupos, siendo mayor en el córtex orbitofrontal y polos anteriores temporales en el caso del grupo de TEPT, mientras que el incremento en el cíngulo anterior fue mayor en el grupo control (143).

Bremner et al (144) demuestran, en un estudio reciente con PET en pacientes con TEPT, una disminución del FSCr en la región del córtex prefrontal medial tras la exposición a imágenes de combate, una región cerebral que parece tener un papel muy importante en las emociones, dada su capacidad para inhibir la respuesta de la amígdala. También describen una mayor activación del cíngulo anterior en el grupo control con respecto al grupo de TEPT, sugiriendo que la activación del cíngulo anterior es una respuesta normal al estímulo traumático, siendo característico del TEPT un relativo fracaso de esa activación. Asimismo, describen diferencias significativas en el rCBF de áreas involucradas en el procesamiento visual-espacial y en la memoria (concretamente en el cíngulo posterior, el córtex parietal inferior, la lóbulus y la circunvolución precentral izquierda), mostrando un incremento en los sujetos con TEPT con respecto al grupo control.

## 3.2. DOSIMETRÍA

### 3.2.1. Datos biológicos

El radiofármaco d,l  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (estereoisómero de la hexametil propilen amino oxima marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ ) es actualmente el más utilizado en Medicina Nuclear para estudiar la perfusión cerebral, siendo el elegido para la realización del presente estudio.

Esta molécula neutra se caracteriza por su lipofilia y bajo peso molecular, lo que le permite cruzar la barrera hematoencefálica intacta y ser retenida por el cerebro durante un largo período de tiempo, facilitando el estudio tomográfico de la distribución del FSCr. Los estudios cuantitativos en seres humanos han demostrado que esta sustancia es rápidamente aclarada de la sangre tras su administración intravenosa. La captación en el cerebro alcanza un máximo de un 4 a 6% de la actividad administrada, un minuto tras la inyección, evidenciándose una pequeña pérdida de actividad durante las siguientes 24 horas. Un estudio gammagráfico temprano permite observar captación en pulmones, hígado, tracto gastrointestinal, riñones y tiroides, aunque una gran parte de la actividad administrada se distribuye ampliamente a lo largo de todo el organismo, particularmente en músculos y tejidos blandos. Alrededor de un 20% de la dosis inyectada se elimina por el hígado inmediatamente después de la administración, excretándose por el sistema hepato-biliar, mientras en las siguientes 48 horas se excreta el 40% de la dosis inyectada por la orina, y un 15% por las heces.

Inmediatamente tras la administración del radiofármaco, se observa captación celular en el cerebro (5%), pulmones (15%), hígado (15%), tracto gastrointestinal (5%), riñones (9%), y tiroides (0,8%). La captación en las paredes del tracto gastrointestinal puede variar dependiendo del peso de las mismas. El aclaramiento del radiofármaco del cerebro se realiza de forma mono-exponencial, con una vida media de 4 días, mientras la mayoría del resto de los órganos y tejidos presentan un aclaramiento bi-exponencial. Se asume que la actividad hepática se excreta al intestino, en parte a través de la vesícula biliar (145-149) (*Tabla 1*).

Órgano	$F_s$	$T_{1/2}$	$a$	$\tilde{A}_s/A_o$
<b>Cerebro</b>		4 días	1.0	
<i>Adulto</i>	0.05			24.5 min
<i>15 años</i>	0.08			39.2 min
<i>10 años</i>	0.12			58.8 min
<i>5 años</i>	0.15			1.23 h
<i>1 año y recién nacido</i>	0.20			1.63 h
<b>Tiroides</b>	0.008	1 h	0.35	2.6 min
		2 días	0.65	
<b>Pulmones</b>	0.10	100 min	0.15	42.6 min
		3 días	0.85	
<b>Hígado</b>	0.15	45 min	0.50	30.4 min
		12 h	0.50	
<b>Vesícula biliar</b>	0.05			5.9 min
<b>Tracto gastrointestinal</b>				
Pared estomacal	0.0065	2 h	0.15	2.8 min
		4 días	0.85	
Pared intestino delgado	0.028	2 h	0.15	12.0 min
		4 días	0.85	
Pared int. grueso sup.	0.0091	2 h	0.15	3.9 min
		4 días	0.85	
Pared int. grueso inf.	0.0069	2 h	0.15	3.0 min
		4 días	0.85	
Contenido estomacal	0.0065			3.4 s
Cont. intestino delgado	0.185			14.1 min
Cont. intestino grueso sup	0.194			18.9 min
Cont. intestino grueso inf	0.20			9.7 min
<b>Riñones</b>	0.09	24 h	1.00	38.7 min
<b>Vejiga urinaria</b>	0.80			
<i>Adulto</i>				29.5 min
<i>15 años</i>				28.3 min
<i>10 años</i>				22.7 min
<i>5 años</i>				14.2 min
<i>1 año y neonato</i>				13.1 min
<b>Otros órganos y tejidos</b>		1 h	0.35	
		2 días	0.65	
<i>Adulto</i>	0.55			3.00 h
<i>15 años</i>	0.52			2.83 h
<i>10 años</i>	0.48			2.62 h
<i>5 años</i>	0.45			2.45 h
<i>1 año y neonato</i>	0.40			2.18 h

**Tabla 1. Biocinética del  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ .** [ $F_s$ :distribución fraccional en el órgano o tejido;  $T_{1/2}$ : vida media biológica;  $a$ : fracción de  $F_s$  absorbida o eliminada en la correspondiente vida media;  $\tilde{A}_s/A_o$ : actividad acumulada por unidad de actividad administrada] (149).

En niños, la fracción de la actividad administrada presente en el cerebro es mayor que en adultos, debido al mayor peso relativo del mismo (150). En algunos casos se ha observado captación en glándulas lacrimales, que en cualquier caso no parece tener influencia en el valor de la dosis efectiva (151).

### 3.2.2. Estimación de la dosis absorbida

El tecnecio-99 metaestable se desintegra con emisión de radiación gamma (con una energía media de 140 KeV y vida media de 6.02 horas) a tecnecio-99, que puede ser considerado como un elemento casi estable.

La estimación de la dosis de radiación absorbida se realiza de acuerdo con unos intervalos de vaciamiento de la vejiga urinaria, que han sido determinados según grupos de edades por la Comisión Internacional para la Protección Radiológica (*Publication 56, Part 2. ICRP, 1992*). Estos períodos de vaciamiento son los siguientes (149):

Edad (años)	Adulto	15	10	5	1	Neonato
Per. de vaciamiento (h)	3.5	3.5	3.0	2.0	2.0	2.0

De acuerdo con la Comisión Internacional para la Protección Radiológica (*Publication 80, ICRP, 1998*), las dosis de radiación absorbida estimada para varios órganos por unidad de actividad, tras la administración de  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ , son las que se especifican en la *Tabla 2*.

Órgano	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año	Neonato
Suprarrenales	$5.3 \cdot 10^{-3}$	$6.7 \cdot 10^{-3}$	$9.9 \cdot 10^{-3}$	$1.4 \cdot 10^{-2}$	$2.4 \cdot 10^{-2}$	$6.6 \cdot 10^{-2}$
Vejiga	$2.3 \cdot 10^{-2}$	$2.8 \cdot 10^{-2}$	$3.3 \cdot 10^{-2}$	$3.3 \cdot 10^{-2}$	5.6 10	$1.5 \cdot 10^{-1}$
Superficie ósea	$5.1 \cdot 10^{-3}$	$6.4 \cdot 10^{-3}$	$9.4 \cdot 10^{-3}$	$1.4 \cdot 10^{-2}$	$2.4 \cdot 10^{-2}$	$7.3 \cdot 10^{-2}$
Cerebro	$6.8 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$1.6 \cdot 10^{-2}$	$2.1 \cdot 10^{-2}$	$3.7 \cdot 10^{-2}$	$8.4 \cdot 10^{-2}$
Mamas	$2.0 \cdot 10^{-3}$	$2.4 \cdot 10^{-3}$	$3.7 \cdot 10^{-3}$	$5.6 \cdot 10^{-3}$	$9.5 \cdot 10^{-3}$	$3.4 \cdot 10^{-2}$
Vesícula biliar	$1.8 \cdot 10^{-2}$	$2.1 \cdot 10^{-2}$	$2.8 \cdot 10^{-2}$	$4.8 \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-1}$	$3.2 \cdot 10^{-1}$
Tracto gastrointestinal						
Estómago	$6.4 \cdot 10^{-3}$	$8.5 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-2}$	$1.9 \cdot 10^{-2}$	$3.6 \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-1}$
Intestino delgado	$1.2 \cdot 10^{-2}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$	$2.4 \cdot 10^{-2}$	$3.6 \cdot 10^{-2}$	$6.5 \cdot 10^{-2}$	$2.1 \cdot 10^{-1}$
Colon	$1.7 \cdot 10^{-2}$	$2.2 \cdot 10^{-2}$	$3.5 \cdot 10^{-2}$	$5.5 \cdot 10^{-2}$	$1.0 \cdot 10^{-1}$	$2.9 \cdot 10^{-1}$
(Int grueso sup	$1.8 \cdot 10^{-2}$	$2.4 \cdot 10^{-2}$	$3.8 \cdot 10^{-2}$	$6.0 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-1}$	$3.1 \cdot 10^{-1}$ )
(Int grueso inf	$1.5 \cdot 10^{-2}$	$1.9 \cdot 10^{-2}$	$3.1 \cdot 10^{-2}$	$4.8 \cdot 10^{-2}$	$9.0 \cdot 10^{-2}$	$2.7 \cdot 10^{-1}$ )
Corazón	$3.7 \cdot 10^{-3}$	$4.7 \cdot 10^{-3}$	$6.7 \cdot 10^{-3}$	$9.7 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-2}$	$5.0 \cdot 10^{-2}$
Riñones	$3.4 \cdot 10^{-2}$	$4.1 \cdot 10^{-2}$	$5.7 \cdot 10^{-2}$	$8.1 \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-1}$	$3.6 \cdot 10^{-1}$
Hígado	$8.6 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$1.6 \cdot 10^{-2}$	$2.3 \cdot 10^{-2}$	$4.0 \cdot 10^{-2}$	$9.2 \cdot 10^{-2}$
Pulmones	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$1.6 \cdot 10^{-2}$	$2.2 \cdot 10^{-2}$	$3.4 \cdot 10^{-2}$	$6.3 \cdot 10^{-2}$	$1.7 \cdot 10^{-1}$
Músculos	$2.8 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$	$5.0 \cdot 10^{-3}$	$7.3 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^{-2}$	$4.5 \cdot 10^{-2}$
Esófago	$2.6 \cdot 10^{-3}$	$3.3 \cdot 10^{-3}$	$4.7 \cdot 10^{-3}$	$6.9 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$4.1 \cdot 10^{-2}$
Ovarios	$6.6 \cdot 10^{-3}$	$8.3 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-2}$	$1.7 \cdot 10^{-2}$	$2.7 \cdot 10^{-2}$	$8.1 \cdot 10^{-2}$
Páncreas	$5.1 \cdot 10^{-3}$	$6.5 \cdot 10^{-3}$	$9.7 \cdot 10^{-3}$	$1.4 \cdot 10^{-2}$	$2.3 \cdot 10^{-2}$	$6.9 \cdot 10^{-2}$
Médula ósea	$3.4 \cdot 10^{-3}$	$4.1 \cdot 10^{-3}$	$5.9 \cdot 10^{-3}$	$8.0 \cdot 10^{-3}$	$1.4 \cdot 10^{-2}$	$4.2 \cdot 10^{-2}$
Piel	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$1.9 \cdot 10^{-3}$	$2.9 \cdot 10^{-3}$	$4.5 \cdot 10^{-3}$	$8.3 \cdot 10^{-3}$	$3.2 \cdot 10^{-2}$
Bazo	$4.3 \cdot 10^{-3}$	$5.4 \cdot 10^{-3}$	$8.2 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-2}$	$2.0 \cdot 10^{-2}$	$5.9 \cdot 10^{-2}$
Testículos	$2.4 \cdot 10^{-3}$	$3.0 \cdot 10^{-3}$	$4.4 \cdot 10^{-3}$	$6.1 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$3.9 \cdot 10^{-2}$
Timo	$2.6 \cdot 10^{-3}$	$3.3 \cdot 10^{-3}$	$4.7 \cdot 10^{-3}$	$6.9 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$4.1 \cdot 10^{-2}$
Tiroides	$2.6 \cdot 10^{-2}$	$4.2 \cdot 10^{-2}$	$6.3 \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-1}$	$2.6 \cdot 10^{-1}$	$3.7 \cdot 10^{-1}$
Útero	$6.6 \cdot 10^{-3}$	$8.1 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-2}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$	$2.5 \cdot 10^{-2}$	$7.5 \cdot 10^{-2}$
Órganos restantes	$3.2 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$6.0 \cdot 10^{-3}$	$9.2 \cdot 10^{-3}$	$1.7 \cdot 10^{-2}$	$5.3 \cdot 10^{-2}$
<b>Dosis efectiva</b> (mSv/MBq)	<b><math>9.3 \cdot 10^{-3}</math></b>	<b><math>1.1 \cdot 10^{-2}</math></b>	<b><math>1.7 \cdot 10^{-2}</math></b>	<b><math>2.7 \cdot 10^{-2}</math></b>	<b><math>4.9 \cdot 10^{-2}</math></b>	<b><math>1.2 \cdot 10^{-1}</math></b>

**Tabla 2. Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) (149).**

## ***4. Material y métodos***

#### **4.1. PROTOCOLO DE TRABAJO**

En colaboración con la unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid, se desarrolló un protocolo de trabajo a seguir en todos los individuos que acudieran a consulta con el diagnóstico de sospecha de TEPT. Todos aquellos que participaron en el estudio fueron informados de sus características y finalidad, firmando un consentimiento informado antes de su inclusión en el mismo. Asimismo, el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario “12 de Octubre”.

Se desarrollaron unos criterios de inclusión y de exclusión del estudio que permitieron seleccionar individuos, tanto pacientes como sujetos del grupo control, que no presentaran patología orgánica cerebral, procesos psicopatológicos previos o bien patología médica asociada que pudiera suponer un riesgo durante el desarrollo del estudio. El protocolo de trabajo desarrollado para todos los individuos incluidos en el estudio fue el siguiente:

1. En primer lugar se realiza una historia clínica completa del individuo que acude a la consulta con la sospecha clínica de TEPT, bien por primera vez o bien derivado desde una consulta externa al hospital.
2. En segundo lugar se realiza una evaluación psicométrica completa, que permita confirmar el diagnóstico de TEPT, o bien catalogar al individuo como perteneciente al grupo control, integrado por aquellos sujetos que han sufrido un acontecimiento vital traumático pero que no han desarrollado criterios diagnósticos de TEPT. En este punto se informa a los individuos de ambos grupos de la existencia del presente estudio, solicitando su permiso para la inclusión en el mismo y, como requisito imprescindible, la firma de un consentimiento informado. Sólo se aceptan para el estudio aquellos individuos cuyo diagnóstico, a juicio del Servicio de Psiquiatría, no crea dudas en cuanto a su catalogación como enfermo o sujeto control, según los criterios del DSM-IV y los resultados obtenidos en la evaluación psicométrica.

3. En caso de obtener la conformidad del individuo, se procede a realizar una SPECT cerebral de perfusión con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en condiciones basales y después, con un margen de tiempo mínimo de una semana, se realiza una nueva SPECT en condiciones de neuroactivación. Este último estudio se obtiene tras la inyección del radiofármaco mientras el individuo rememora situaciones vitales emocionalmente traumáticas, por lo que a este proceso lo hemos dado en llamar “activación cognitiva-emocional”. Siempre es el mismo psiquiatra el que dirige la activación, estando el sujeto permanentemente monitorizado en cuanto a frecuencia cardíaca y tensión arterial.
  
4. Inmediatamente se inicia una intervención terapéutica precoz en los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de TEPT, que consiste fundamentalmente en técnicas psicoterapéuticas basadas en la reexposición y reelaboración de la experiencia traumática, y tratamiento farmacológico, siendo de elección los antidepresivos tipo ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

## 4.2. MATERIAL

### 4.2.1. Pacientes y controles

Hemos estudiado a 30 pacientes con criterios diagnósticos de TEPT, 23 mujeres y 7 hombres, con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años (con una edad media de 43). Asimismo, como grupo control se eligieron 12 voluntarios afectados de otros trastornos de la esfera afectiva, 10 mujeres y 2 hombres, con edades comprendidas entre los 21 y los 71 años (con una edad media de 46), que se caracterizaron por haber sufrido acontecimientos vitales traumáticos pero sin desarrollar un TEPT (*Tablas 3a y 3b*).

<i>Controles</i>	<i>Edad</i>	<i>Patología</i>	<i>Acontecimiento vital traumático evidenciado</i>
AFC	35	Trastorno adaptativo	Síndrome tóxico con percepción de riesgo vital
MCLM	35	Trastorno de personalidad	Maltrato fís. y psicológico por parte del cónyuge
AAL	67	Fobia	Acc. de tráfico con percepción de riesgo vital
TRP	51	Depresión mayor	Maltrato fís. y psicológico por parte del cónyuge
MRYY	54	Trastorno adaptativo	Maltrato fís. y psicológico por parte del cónyuge
EPS	48	Trastorno adaptativo	Maltrato fís. y psicológico por parte del cónyuge
LRR	71	Trastorno adaptativo	Síndrome tóxico con percepción de riesgo vital
JBM	38	Trastorno adaptativo	Síndrome tóxico con percepción de riesgo vital
JFPG	62	Trastorno adaptativo	Accidente laboral con percepción de riesgo vital
MMFG	28	Trastorno adaptativo	Maltrato fís. y psicológico por parte del cónyuge
ILV	21	Distimia	Maltrato físico y psicológico en la familia
MAA	51	Trastorno de angustia	Múltiples estresores traumáticos

**Tabla 3a. Listado de sujetos pertenecientes al grupo control.**

Todos los pacientes incluidos en el grupo de TEPT cumplen los criterios diagnósticos presentes en el DSM IV, apoyados por una evaluación psicométrica realizada mediante una batería de entrevistas estructuradas y test para valorar la psicopatología general, calidad de vida, alexitimia, ansiedad y existencia de trastornos depresivos. Entre estas pruebas se encuentran: la entrevista estructurada para el TEPT de Davidson, Smith y Kudler (1989) (78), el SCL-90R de Derogatis et al (1988) (80), la escala de impacto de Horowitz et al (1979) (74), el índice de reactividad al estrés de González de Rivera (1990) (81), el cuestionario HAD para valorar ansiedad y depresión

(82), el cuestionario médico de estrategias de afrontamiento de Feifel et al (1986) (83), el cuestionario de apoyo social en las relaciones interpersonales de Suurmeijer et al (1995) (84), el cuestionario de calidad de vida de Ruiz y Bacon (1993) (85) y el cuestionario TAS para valorar alexitimia (86).

<i>Pacientes</i>	<i>Edad</i>	<i>Acontecimiento vital traumático evidenciado</i>
MNFC	42	Maltrato físico y psicológico por parte de la madre
AGM	60	Síndrome tóxico con percepción de riesgo vital
IRC	19	Fallecimiento de un hijo
FJLR	23	Accidente de tráfico con muerte del acompañante
KG	22	Maltrato físico y psicológico por parte del padre
CMC	21	Violación
MMML	22	Abusos sexuales por parte de hermanos
MBG	22	Maltrato físico y psicológico por parte del padre
FOM	48	Encarcelamiento con violencia física y humillación personal
MCA	59	Agresiones físicas conyugales de largo tiempo de evolución
EOH	51	Accidente laboral con resultado lesivo para la salud
AADS	50	Maltrato físico y psicológico por parte del cónyuge
RPG	60	Accidente laboral
JMBC	60	Amenazas de muerte por parte de un familiar
IZC	53	Maltrato físico y psicológico por parte de la madre
MDMM	51	Fallecimiento de un hijo por accidente de tráfico
CHP	48	Violación por parte del padrastro
MPG	39	Síndrome tóxico con percepción de riesgo vital
MOAF	48	Múltiples estresores traumáticos
CCP	52	Agresión física y psicológica por parte de un hijo toxicómano
EGA	55	Intensa violencia psicológica por parte del padre y un hijo
ESD	40	Diagnóstico de neoplasia con alto riesgo vital
MMB	53	Amenaza fís. y violencia psicológica en el ambiente laboral
FDP	41	Síndrome tóxico con percepción de riesgo vital
METB	54	Múltiples estresores traumáticos
EPC	50	Múltiples estresores traumáticos
MGM	18	Abusos sexuales
IGDT	43	Múltiples estresores traumáticos
MJGL	46	Maltrato físico y psicológico por parte del cónyuge
TNG	44	Amenazas físicas con percepción de riesgo vital

**Tabla 3b. Listado de pacientes pertenecientes al grupo de TEPT.**

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes:

1. Patología médica asociada en la que la activación psicobiológica puede suponer un riesgo añadido de agravación para el paciente, como hipertensión, diabetes mal controlada, cardiopatías o arterioesclerosis.
2. Patología orgánica cerebral como demencia y antecedentes de intervenciones quirúrgicas, lesiones ocupantes de espacio o traumatismos craneoencefálicos.
3. Otros procesos psicopatológicos como esquizofrenia o adicciones. Se admitieron, sin embargo, aquellos sujetos que presentaban trastornos de la esfera afectiva como síntomas depresivos o ansiedad generalizada, siempre que se comprobara su no existencia previa al acontecimiento traumático, y no constituyeran una entidad psicopatológica independiente del TEPT.

#### **4.2.2. Radiofármaco**

El radiofármaco utilizado para realizar este estudio fue el d,l  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO o Exametazima de Tecnecio, formado por dos componentes estrechamente ligados: un compuesto estable (hexametil propilen amino oxima) que le confiere las propiedades que le permiten fijarse en las estructuras cerebrales de forma proporcional al FSCr, y un radionúclido (tecnecio-99 metaestable) que permite la obtención de imágenes que representan gráficamente la distribución cerebral del compuesto estable.

##### *4.2.2.1. Compuesto estable*

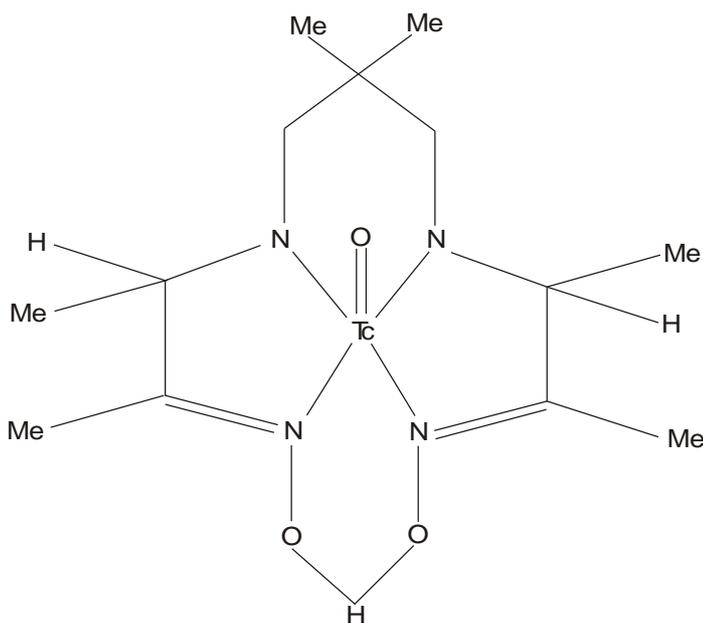
El término “oxima” se aplica a la molécula que resulta de la reacción de condensación de un grupo carbonilo (CO) con un derivado nitrogenado.

Tras una reacción inicial de adición, en donde la polarización del grupo carbonilo hace aparecer sobre el átomo de carbono una carga parcial positiva, el grupo nucleofílico del reactivo reaccionante dona un par de electrones a dicho átomo de carbono, con un simultáneo desplazamiento de los electrones  $\pi$  hacia el átomo de oxígeno. De esta forma se origina un compuesto intermediario doblemente cargado así como la aparición de un enlace altamente polarizado, debido al cual el compuesto tiende

a perder un protón, mientras que el oxígeno, cargado negativamente, tenderá a captar el protón. La presencia de un medio ácido débil, seguido de un proceso de deshidratación y deshidrogenación, produce la oxima deseada.

Mediante la condensación de dos moléculas de la oxima 2,3-butano diona con el 2,2-dimetil-1,3-diaminopropano, se produce un compuesto: el 4,8-diazo-2,3,6,6,9,10-hexametil-undecano-3,8-dieno 2,10-diona-(bis)-oxima, que después de una reducción con borohidruro sódico y un proceso de purificación por recristalización, origina la formación del ligante propilen amino oxima. De este ligante se pueden separar cuatro estereoisómeros: dos mesodiastereoisómeros y dos enantiómeros (d,l) (152,153).

La oxima HM-PAO [hexametil propilen amino oxima o 3,6,6,9 tetrametil-4,8-diazoundecano-2,10-dionadioximato N,N',N'',N'''-oxotecnecio(V)], es un ligante tetradentado que se une fácilmente al tecnecio reducido para formar un complejo pentacoordinado con una estructura de pirámide cuadrada, formada por los cuatro átomos de nitrógeno y por uno de oxígeno situado en el ápice de la pirámide (*Figura 1*). Al coordinarse el ligante se pierde un protón de un nitrógeno de la oxima y dos protones de los grupos amina, produciéndose así un ligante con tres cargas negativas que, sumadas a las dos del oxígeno, anulan a las cinco cargas positivas del metal, formándose una carga neta del complejo oxo-tecnecio igual a cero.



**Figura 1.** Estructura molecular de la  $^{99m}\text{Tc}$ -hexametil propilen amino oxima ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO).

El estudio de los cristales, tanto de los ligantes como de los complejos tecneciados, mediante técnicas de espectroscopía y espectrometría de infrarrojos, ultravioletas, rayos X y resonancia magnética nuclear, ha permitido conocer algunas de sus propiedades físicas. Entre éstas se encuentran: las constantes de disociación, los coeficientes de extinción molar, las modificaciones de algunas propiedades físico-químicas en función del pH o las diferencias entre los complejos neutros y las estructuras moleculares ionizadas (154-157).

Si se realiza un correcto procedimiento de marcaje del ligante HMPAO con tecnecio, las formas moleculares de carga neutra predominan sobre las ionizadas, dando lugar por lo tanto a un complejo que se caracteriza por ser fundamentalmente lipofílico, lo que le proporciona la capacidad de atravesar fácilmente las membranas biológicas. Esta propiedad, junto a su bajo peso molecular (< 500 D), le permite atravesar la barrera hematoencefálica y ser utilizado, por lo tanto, para estudiar la perfusión cerebral (104-106,147,158).

Se han realizado varios estudios sobre la biodistribución de los diastereoisómeros, comparándose con la de otros ligantes con semejante estructura molecular. Algunos datos parecen indicar una interacción con el glutatión cerebral, y una diferencia de comportamiento de los distintos isómeros, en el sentido de una mayor captación cerebral para los enantiómeros d,l que para los mesoisómeros, así como para la mezcla de ellos (159,160).

El radiofármaco d,l  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, resultado final de la unión del ligante d,l HMPAO con el  $^{99m}\text{Tc}$ , se caracteriza por una gran inestabilidad molecular, objetivándose la aparición de compuestos hidrofílicos a los pocos minutos del marcaje (161).

El pH parece ser un factor influyente en la estabilidad de este complejo, debido a que se ha podido demostrar que un medio alcalino, con pH superior a 9, produce una rápida descomposición del quelato d,l  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, el cual presenta, por el contrario, una cierta estabilidad en un medio ácido con un pH entre 4 y 5 (161).

La presencia o ausencia de oxígeno parece no afectar al porcentaje de conversión del complejo lipofílico a hidrofílico (161).

La validez del d,l  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO para cuantificar el FSCr ha sido confirmada en estudios cuantitativos que emplean, como métodos de referencia, técnicas de inhalación de  $^{133}\text{Xe}$  con SPECT y de inhalación de  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  con PET (162-164).

Las conclusiones más relevantes de los diversos estudios realizados sobre el radiofármaco d,l  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO son las siguientes:

- Cruza eficientemente la barrera hematoencefálica intacta.
- En el primer paso la extracción vascular cerebral es superior a un 80%.
- Se conserva una alta concentración en el tejido cerebral.
- Su distribución refleja el flujo sanguíneo cerebral regional.

#### 4.2.2.2. Radionúclido

El tecnecio (Tc) es un metal de transición que no está presente en la naturaleza, siendo representado por un hueco vacío en la tabla periódica hasta su descubrimiento por Segre en 1937. Actualmente se encuentra clasificado en la columna VII-A, junto al manganeso y al renio. Su número atómico es 43, su peso atómico 98,919, el radio atómico 127 pm y su densidad es de 11,50 gr/cm<sup>3</sup>. Tiene un color gris plateado y brillante, formando redes de cristales hexagonales, y es ligeramente paramagnético, superconductor a temperaturas bajas y tendente a formar acúmulos metálicos. Las valencias posibles del Tc son: 3<sup>-</sup>, 1<sup>-</sup>, 1<sup>+</sup>, 2<sup>+</sup>, 3<sup>+</sup>, 4<sup>+</sup>, 5<sup>+</sup>, 6<sup>+</sup> y 7<sup>+</sup>, y puede formar compuestos de coordinación estables divalentes, trivalentes y pentavalentes. Se conocen 29 radioisótopos del tecnecio.

El  $^{99m}\text{Tc}$  es un radionúclido que se obtiene a partir de un generador de molibdeno-99 (“generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ ”). Este generador consta básicamente de un cilindro de vidrio en el que, además de otros materiales porosos, está contenida una columna de alúmina en la que se encuentra adsorbido el  $^{99}\text{Mo}$  (“radionúclido padre”, procedente de un reactor de fisión nuclear y con un período de semidesintegración [ $T_{1/2}$ ]

de 67 horas). Por el interior de este cilindro se hace circular una solución estéril y apirógena de cloruro sódico (CINa) al 0,9% en agua, que extrae por elución al  $^{99m}\text{Tc}$  (“radionúclido hijo”, obtenido de la desintegración radiactiva con emisión  $\beta^-$  del  $^{99}\text{Mo}$  y con un  $T_{1/2}$  de 6,02 horas) en forma de pertecnetato sódico ( $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ ).

La valencia del tecnecio en el eluido es de 7+. Para su incorporación en un determinado compuesto es preciso obtener otras valencias estables, como son 3+, 4+ y 5+, mediante agentes reductores como las sales de estaño ( $\text{Sn}^{2+}$ ). En el presente estudio, el agente utilizado para la reducción del tecnecio en el proceso de marcaje del HMPAO, ha sido el cloruro de estaño dihidrato.

El  $^{99m}\text{Tc}$  sufre una desintegración radiactiva por transición isomérica, emite radiación gamma ( $\gamma$ ) con una energía media de 140 KeV, y se transforma en  $^{99}\text{Tc}$ . Éste último es un emisor  $\beta^-$  con un  $T_{1/2}$  de 200.000 años, que se desintegra a  $^{99}\text{Ru}$ , un elemento estable.

Las características físicas y químicas del  $^{99m}\text{Tc}$  le convierten en el radioisótopo más próximo al ideal para su utilización en Medicina Nuclear. Entre ellas están las siguientes:

- La radiación gamma emitida es monoenergética, minimizando la dosis de radiación.
- La energía gamma de 140 KeV está en el rango óptimo para su detección mediante una gammacámara. Menores energías llevarían consigo un aumento en la dispersión y atenuación; por el contrario, energías mayores tienen una mayor probabilidad de atravesar el detector sin interactuar con el mismo, escapando por lo tanto a su detección.
- Su corto período de semidesintegración (6,07 horas) es suficiente para la mayoría de las aplicaciones en Medicina Nuclear, posibilitando una escasa exposición del paciente a la radiación.
- La obtención a partir de un generador facilita su disponibilidad en cualquier servicio de Medicina Nuclear.

- Generalmente, el marcaje de los radiofármacos que lo utilizan, como es el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, se realiza a temperatura ambiente y por simple adición a un “kit frío” (vial que contiene como elementos principales el ligando y el agente reductor en forma liofilizada), lo que facilita enormemente su uso.

El radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO se obtiene tras añadir 5 ml de solución estéril de pertecnetato sódico ( $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ ), con una concentración radiactiva de 74 a 222 MBq/ml (2-6 mCi/ml), a un preparado comercial (Ceretek<sup>®</sup>) que contiene 0,5 mg de HMPAO o exametazima, 7,6  $\mu\text{g}$  de cloruro de estaño dihidrato y 4,5 mg de cloruro sódico, como mezcla liofilizada sellada bajo nitrógeno. Tras la reconstitución de la manera descrita, se obtiene un producto apto para su administración intravenosa antes de los 30 minutos siguientes a su preparación, almacenándose hasta entonces a una temperatura que puede variar entre los 15 y los 25 °C.

#### 4.2.3. Instrumentación

Para la realización de este estudio se utilizó una tomogammacámara monocabezal, marca *Siemens Orbiter 75*, equipada con un colimador astigmático.

El equipo consta fundamentalmente de una gammacámara tipo Anger, dotada de un detector sólido y cilíndrico de yoduro sódico activado con talio [ $\text{INa}(\text{Tl})$ ], con un campo de visión útil de 38,7 cm y un espesor de 0,95 cm. La gammacámara está equipada con un sistema mecánico rotatorio controlado por un sistema informático que permite el giro del detector alrededor de un eje en el que se coloca al paciente. El colimador es de tipo astigmático, lo que permite una mayor proximidad a la cabeza del paciente; de esta forma se salva el obstáculo que representan los hombros, incrementando la resolución y la sensibilidad del sistema. La resolución espacial del sistema es de unos 14 mm.

El sistema informático con que cuenta el equipo, además de controlar el giro del dispositivo, almacena la información obtenida desde las distintas proyecciones en formato digital, sometiéndola a un proceso de reconstrucción tomográfica mediante

complicados programas informáticos especialmente desarrollados para tal fin. Al final del proceso se obtienen cortes tomográficos en el plano transversal, coronal y sagital. Asimismo, el sistema permite también realizar estudios cuantitativos de la distribución del radiofármaco en las distintas regiones cerebrales.

### 4.3. MÉTODOS.

#### 4.3.1. Dosis, tiempo y vía de administración del radiofármaco

La dosis administrada para la realización de cada SPECT cerebral fue de 740 MBq de  $d,1$   $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, siempre en los 10 minutos siguientes a su reconstitución, que se realizó conforme al método descrito con anterioridad. Se consideró para el presente estudio que 10 minutos era el tiempo máximo admisible entre la preparación del radiofármaco y su administración, desechando todas aquellas dosis que lo superaron. La administración se realizó en forma de bolo intravenoso en una vena antecubital del brazo, no siendo necesario en ninguno de los casos recurrir a otro lugar de inyección.

#### 4.3.2. Control de calidad del radiofármaco

En la inyección preparada de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO se pueden encontrar tres impurezas radioquímicas potenciales: el complejo secundario de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, el pertecnetato libre ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) y el  $^{99m}\text{Tc}$  reducido o hidrolizado. Para la completa definición de la composición radioquímica de la inyección preparada de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, se combinan dos sistemas de cromatografía en capa fina (ITLC).

Las muestras, 10-20  $\mu\text{l}$  del radiofármaco recién preparado, se colocan aproximadamente a 2,5 cm de la parte inferior de dos tiras de papel tipo "Gelman ITLC/SG" (2,5 x 20 cm). Las tiras se colocan inmediatamente en cubetas de desarrollo de cromatografía ascendente, una conteniendo 2-butanona y la otra cloruro sódico al 0,9%, con un cm de profundidad. Después de un desarrollo de 15 cm, las tiras se quitan y se secan, los frentes del solvente se marcan, y se determina la distribución de la actividad en las distintas fracciones del papel de cromatografía mediante un contador de pozo para radiación  $\gamma$ .

En el sistema cromatográfico que emplea 2-butanona (*sistema 1*), el complejo secundario de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y el  $^{99m}\text{Tc}$  reducido o hidrolizado permanecen en el origen de la tira de papel, mientras el complejo lipofílico de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y el pertecnetato migran a  $R_f$  0,8-0,10.

En el sistema que emplea cloruro sódico al 0,9% (*sistema 2*), el complejo lipofílico de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, el complejo secundario de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y el  $^{99m}\text{Tc}$  reducido o hidrolizado permanecen en el origen, mientras el pertecnetato migra a  $R_f$  0,8-0,10.

Seguidamente, se calcula el porcentaje de actividad debido al complejo secundario de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y al tecnecio reducido o hidrolizado mediante el sistema 1 (A%), y el porcentaje de actividad debido al pertecnetato mediante el sistema 2 (B%).

La pureza radioquímica del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, entendida como porcentaje del complejo lipofílico de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en la inyección preparada, viene dada por la fórmula:  $100 - (A\% + B\%)$ , donde:

- A% representa el porcentaje del complejo secundario de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO más el porcentaje de  $^{99m}\text{Tc}$  reducido o hidrolizado.
- B% representa el porcentaje de pertecnetato libre.

Todas las dosis administradas presentaron una pureza radioquímica superior al 80%.

#### **4.3.3. Neuroactivación**

El proceso de neuroactivación se lleva a cabo en una habitación con luz artificial y con el paciente tumbado en una camilla, reproduciendo las condiciones en que se realizó la SPECT basal. Tras la canalización de una vía venosa periférica, al paciente se le invita a recordar eventos traumáticos autobiográficos, previamente conocidos por el psiquiatra que se encuentra presente durante todo el proceso, y registrados en su historia clínica. El proceso de activación comienza con el agradecimiento al paciente por su libre participación, recordándole el sentido diagnóstico y terapéutico de la prueba. Asimismo, se le informa que puede interrumpir la prueba de forma inmediata cuando la activación sobrepase su dintel de tolerancia. Este aspecto técnico es esencial para que la intervención diagnóstica sea también terapéutica: el paciente consolida una percepción de autocontrol emocional eficaz, que es una verdadera experiencia

emocional correctora de la incompetencia personal adquirida en la situación traumática. Cuando se pone fin a la reexperimentación del suceso traumático y el paciente se puede relajar, se avanza de modo eficaz en su tratamiento. Durante todo el proceso se cuenta con la asistencia de una psicóloga clínica, un enfermero y un técnico de Medicina Nuclear, encargado de preparar el radiofármaco en el momento preciso.

El paciente se encuentra permanentemente monitorizado en cuanto a frecuencia cardíaca y tensión arterial. Se considera que la activación ha tenido éxito cuando se registra un incremento de al menos 20 mm. de Hg en la tensión arterial y/o un incremento de al menos 20 latidos por minuto en su frecuencia cardíaca, junto a una respuesta sintomática de estrés claramente perceptible, como nerviosismo intenso, sudoración o llanto. Cuando concurren las circunstancias anteriores se inyecta el radiofármaco, manteniendo la reexposición a las experiencias traumáticas y, por lo tanto, la situación de estrés emocional, al menos durante los 5 minutos siguientes a la inyección.

Debido a la inestabilidad molecular del complejo  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ , es imprescindible un adecuado entrenamiento de todo el personal sanitario que interviene en la activación, de tal forma que el tiempo transcurrido entre el proceso de marcaje del radiofármaco hasta su inyección debe ser lo más breve posible. En el presente estudio se consideró que 10 minutos era el tiempo máximo admisible entre la preparación del radiofármaco y su administración, desechando todas aquellas dosis que, por un motivo u otro, lo superaron.

Tras la inyección del preparado, todos los pacientes son sometidos a técnicas de relajación hasta el momento del registro en la tomogammacámara, a la cual deben llegar con sus cifras tensionales y de frecuencia cardíaca normales y sin síntomas de estrés. El tiempo necesario para una completa relajación no es relevante, dada la elevada y estable concentración del radiofármaco en el tejido cerebral a los 2 minutos de la inyección.

#### ***4.3.4. Adquisición y tratamiento de la información***

La adquisición de los estudios tuvo lugar entre 15 y 30 minutos después de la inyección del radiofármaco, en una tomogammacámara monocabezal equipada con un colimador astigmático. Los pacientes se colocaron en decúbito supino y con un sistema de fijación para la cabeza, ajustando el detector en la posición más próxima a la misma pero posibilitando un giro completo a su alrededor. Se obtuvieron 64 proyecciones en una órbita circular de 360°, registrándose en una matriz digital de 64 x 64 *pixels* y con un tiempo de adquisición de 20 segundos por proyección.

##### ***4.3.4.1. Procesado de las imágenes***

El procesado de las imágenes se realizó mediante el método de “retroproyección filtrada”, técnica que utiliza un complejo algoritmo matemático con el fin de obtener una representación espacial de la localización de la fuente fotónica.

Para reducir las frecuencias no deseables que forman parte de la imagen, se utilizó un filtro de tipo “Butterworth” con una frecuencia de corte de 0,5. Este tipo de filtro reduce las altas frecuencias y permite el paso de las frecuencias más bajas, aunque tiende a enfatizar frecuencias más altas que otros como el Haming, Hanning o Parzen. El filtro “Butterworth” es el más recomendable para el estudio de órganos con una alta tasa de contaje, como el cerebro o el corazón.

Se obtuvieron cortes tomográficos de 12,8 mm de espesor en el plano coronal, sagital, transversal paralelo al plano fronto-occipital (obtenido mediante el trazado de una línea tangente a la cara inferior de los lóbulos frontales y occipitales) y transversal del lóbulo temporal paralelo a su eje largo.

##### ***4.3.4.2. Cuantificación***

Se utilizó un método de análisis semicuantitativo de las imágenes, basado en la obtención de unos índices de captación (IC) de distintas regiones cerebrales de interés, con respecto a un área de referencia. La captación o actividad en cada una de las

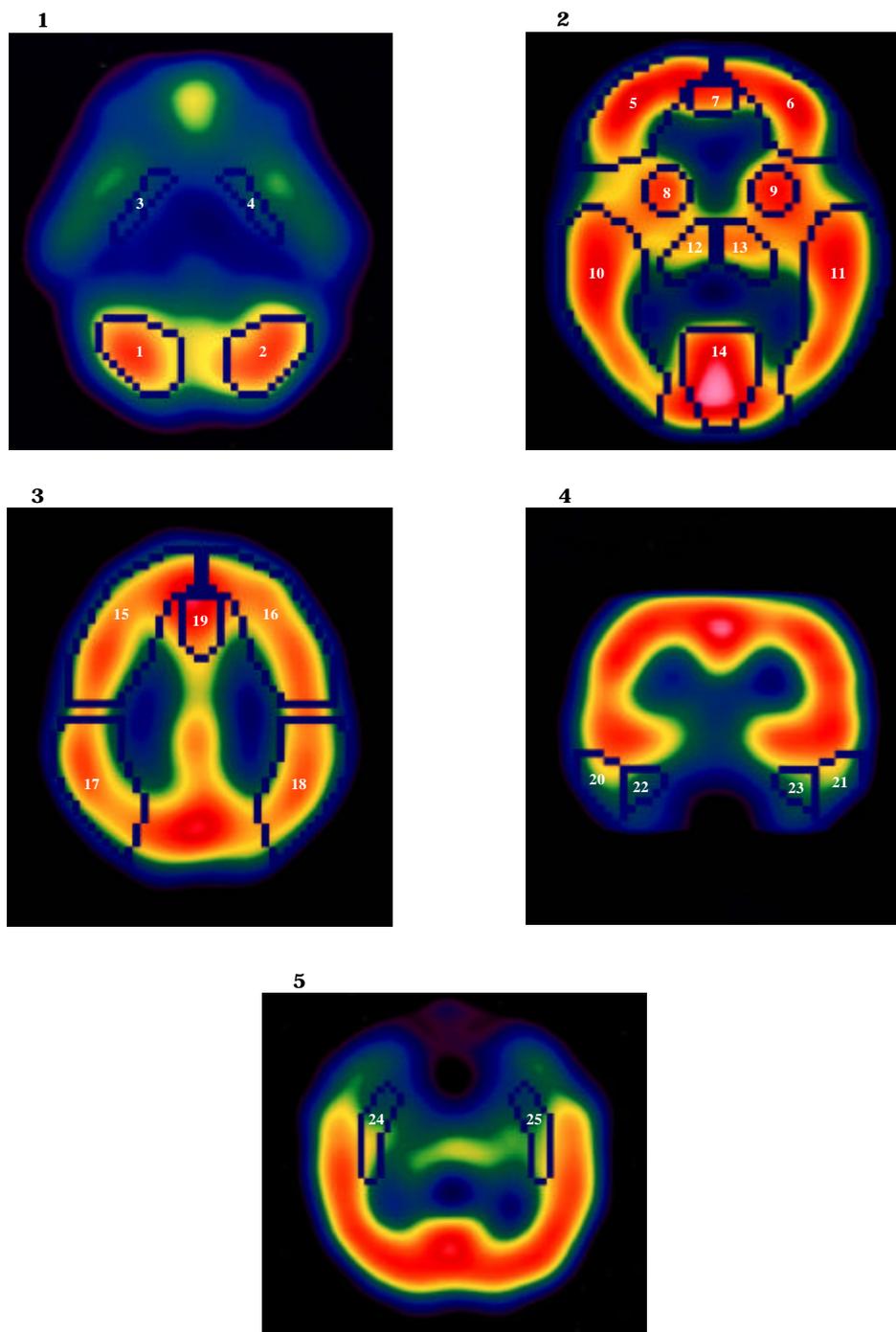
regiones cuantificadas se expresó como la media aritmética de las cuentas registradas en cada pixel de la imagen (entendiendo el concepto “cuentas” como equivalente a número de fotones que son registrados en un área concreta del detector durante un tiempo de adquisición determinado).

Como área de referencia se escogió el cerebelo, dado que es la región del SNC con mayor perfusión sanguínea en situación normal, la más frecuentemente empleada en los estudios de SPECT en Psiquiatría, y no ha sido directamente relacionada con los cambios de FSCr encontrados en los trastornos de ansiedad (165). La normalización con la captación total de todo el córtex o de un hemisferio se desechó, dado que se hubieran podido incluir áreas con anormalidades en el FSCr, con la consiguiente confusión en los resultados (166). La actividad cerebelosa se calculó obteniendo la media de la actividad (en cuentas por pixel) de los dos lóbulos cerebelosos, medida en el corte transversal donde la captación del cerebelo fué máxima.

Se obtuvieron 25 regiones de interés delimitadas manualmente, distribuidas en un corte transversal que incluía los ganglios basales y los tálamos (utilizado como referencia), el corte inmediatamente inferior, el situado 25,6 mm superior, un corte coronal a nivel de los ganglios basales y un corte transversal del lóbulo temporal paralelo a su eje largo (*Figura 2*). Este proceso se realizó con cada una de las tomografías practicadas (*Tablas 4-7*).

#### **4.3.5. Análisis estadístico**

Los individuos incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos (grupo de TEPT y grupo “control”), según cumplieran o no los criterios diagnósticos del DSM-IV apoyados por una batería de test psicométricos, como se ha descrito con anterioridad. Se compararon los resultados obtenidos en las SPECT realizadas en situación basal entre ambos grupos, aplicándose como prueba de significación estadística una t de Student. Asimismo, se compararon las diferencias encontradas entre la SPECT realizada en condiciones de activación emocional y la realizada en situación basal para cada región de interés en cada uno de los individuos, obteniendo un “índice diferencia” (*índice diferencia = índice activación – índice basal*).



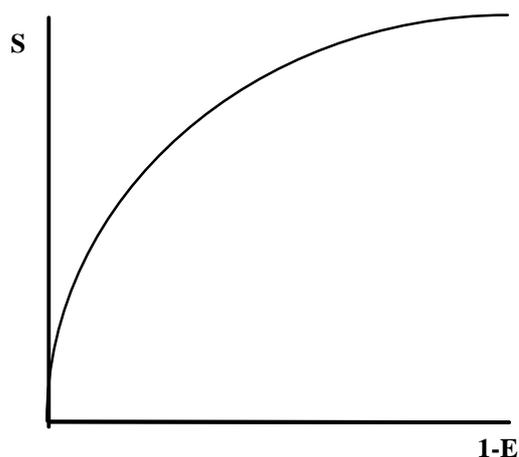
**Figura 2.** *Regiones de interés, obtenidas en planos transversales paralelos al plano fronto-occipital (imágenes 1, 2 y 3), en un plano coronal al nivel de los ganglios basales (imagen 4) y en un plano paralelo al eje largo de los lóbulos temporales (imagen 5).*

[Regiones de interés: 1- cerebelo derecho, 2- cerebelo izquierdo, 3- temporal medial derecho (corte transversal), 4- temporal medial izquierdo (corte transversal), 5- frontal inferior derecho, 6- frontal inferior izquierdo, 7- cíngulo inferior, 8- ganglios basales derechos, 9- ganglios basales izquierdos, 10- temporal derecho, 11- temporal izquierdo, 12- tálamo derecho, 13- tálamo izquierdo, 14- occipital, 15- frontal superior derecho, 16- frontal superior izquierdo, 17- parietal derecho, 18- parietal izquierdo, 19- cíngulo superior, 20- temporal lateral derecho (corte coronal), 21- temporal lateral izquierdo (corte coronal), 22- temporal medial derecho (corte coronal), 23- temporal medial izquierdo (corte coronal), 24- temporal medial derecho (corte paralelo al eje largo de lóbulo temporal), 25- temporal medial izquierdo (corte paralelo al eje largo de lóbulo temporal)].

En cada grupo de individuos se obtuvo la media y la desviación estándar de los *índice diferencia* observados en cada región de interés, y se compararon los resultados mediante la aplicación de una t de Student como prueba de significación estadística.

Posteriormente, se realizaron curvas ROC (*receiver operating characteristic*)\* en aquellas regiones de interés que mostraron diferencias estadísticamente significativas en los estudios basales entre el grupo control y el de TEPT, así como en aquellas que las mostraron en la respuesta del FSCr a la activación entre ambos grupos (diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los *índices diferencia* de cada grupo).

La curva ROC constituye un parámetro diagnóstico que integra los conceptos de sensibilidad (S) y especificidad (E), enfrentando la fracción de verdaderos positivos (S) contra la fracción de falsos positivos (1-E) (*Figura 3*). Variando los umbrales diagnósticos para una determinada anomalía en el test en cuestión, se obtiene una familia de puntos que da lugar a una curva que relaciona ambos conceptos a lo largo del rango completo de los posibles umbrales diagnósticos de decisión. El área bajo la curva, equivalente al cociente de probabilidad (S/1-E), representa la utilidad global de la técnica examinada para discriminar la presencia o la ausencia de enfermedad (167).



**Figura 3. Curva ROC**

---

\* *N.del A.*: “ROC” es una abreviatura procedente del término inglés *receiver operating characteristic*, que carece de una adecuada traducción en castellano y denomina a un tipo de curva estadística que refleja la relación entre sensibilidad y especificidad de un test diagnóstico.

La curva ROC incorpora el concepto de la variabilidad de los umbrales de decisión en los que se mueven muchas de las técnicas diagnósticas en Medicina Nuclear, las cuales aportan un espectro de probabilidades de padecer una enfermedad determinada antes que un resultado “positivo” o “negativo”. Esto es así debido a la imposibilidad que presentan estas técnicas para delinear de forma absoluta la diferencia entre un resultado positivo y la normalidad.

Este tipo de análisis estadístico se muestra independiente de la prevalencia de la enfermedad en una población particular y representa el rendimiento diagnóstico de la técnica para todos los posibles umbrales de decisión (167). Debido a esto, se consideró este análisis como el más adecuado para estudiar la utilidad diagnóstica de la SPECT en el Trastorno de Estrés Postraumático.

Para la realización del estudio se utilizó una computadora tipo PC dotada de un microprocesador *Pentium II*<sup>0</sup> (con una velocidad de procesado de 350 MHz) y provista del sistema operativo *Windows 98*<sup>0</sup>. El análisis estadístico requirió el empleo de una programación específica consistente en los programas *S.A.S. Statistical Package*<sup>0</sup> (Cari, NC, USA) y *Graph ROC for Windows*<sup>0</sup> (versión 2.0).

**Tabla 4a**

	CER	TMDtr	TMltr	FD	FI	CIN	GBD	GBI	TD	TI	TALD	TALI
<i>AFC</i>	2135	0,71	0,67	0,90	0,91	1,09	0,94	0,93	0,89	0,90	0,88	0,88
<i>JBM</i>	861	0,75	0,75	0,98	0,97	1,18	0,98	1,02	0,93	0,93	0,87	0,89
<i>LRR</i>	1804	0,84	0,81	0,94	0,92	1,02	0,99	0,95	0,90	0,87	0,89	0,83
<i>JFPG</i>	1620	0,74	0,70	0,91	0,90	0,96	0,93	0,95	0,90	0,87	0,88	0,80
<i>EPS</i>	2213	0,80	0,78	0,85	0,86	1,01	0,90	0,90	0,86	0,83	0,83	0,81
<i>MRYY</i>	3718	0,76	0,71	0,89	0,88	1,04	0,91	0,94	0,88	0,84	0,90	0,87
<i>TRP</i>	1797	0,69	0,68	0,82	0,80	0,90	0,87	0,86	0,80	0,76	0,78	0,79
<i>MCLM</i>	2489	0,78	0,76	0,82	0,83	0,91	0,85	0,86	0,85	0,86	0,80	0,79
<i>AAL</i>	1804	0,69	0,68	0,89	0,86	1,04	0,94	0,95	0,86	0,85	0,69	0,76
<i>MMFG</i>	1795	0,69	0,68	0,96	0,93	1,08	0,89	0,90	0,89	0,90	0,83	0,84
<i>ILV</i>	1835	0,69	0,69	0,93	0,91	1,04	0,87	0,84	0,88	0,86	0,81	0,82
<i>MAA</i>	1796	0,67	0,69	0,84	0,85	0,99	0,89	0,89	0,85	0,86	0,84	0,85

**Tabla 4b**

	OCC	FSD	FSI	PD	PI	CINs	TLDC	TLIC	TMDc	TMIC	TMDp	TMIP
<i>AFC</i>	0,98	0,88	0,86	0,90	0,90	0,99	0,87	0,91	0,83	0,82	0,80	0,80
<i>JBM</i>	1,02	0,98	0,96	0,95	0,95	1,15	0,91	0,90	0,82	0,81	0,78	0,79
<i>LRR</i>	0,97	0,90	0,86	0,91	0,89	1,01	0,87	0,82	0,82	0,78	0,83	0,82
<i>JFPG</i>	1,02	0,90	0,86	0,96	0,94	0,94	0,83	0,83	0,82	0,76	0,77	0,74
<i>EPS</i>	0,94	0,87	0,85	0,88	0,86	0,96	0,80	0,81	0,76	0,76	0,75	0,75
<i>MRYY</i>	0,97	0,85	0,83	0,87	0,83	0,96	0,84	0,80	0,77	0,79	0,80	0,77
<i>TRP</i>	0,87	0,79	0,77	0,79	0,78	0,93	0,77	0,74	0,71	0,73	0,74	0,74
<i>MCLM</i>	1,02	0,81	0,82	0,85	0,86	0,87	0,80	0,79	0,74	0,75	0,72	0,70
<i>AAL</i>	0,93	0,91	0,90	0,89	0,88	1,00	0,85	0,82	0,77	0,76	0,75	0,75
<i>MMFG</i>	1,01	0,92	0,89	0,93	0,92	0,97	0,82	0,79	0,77	0,77	0,77	0,77
<i>ILV</i>	1,00	0,93	0,90	0,96	0,91	1,00	0,85	0,82	0,83	0,81	0,79	0,81
<i>MAA</i>	1,01	0,84	0,86	0,87	0,90	0,96	0,80	0,79	0,82	0,81	0,75	0,74

**Tablas 4a y 4b. IC obtenidos en la SPECT basal en el grupo control (CER: área de referencia [cuentas por pixel en cerebelo]; regiones de interés\*: cuentas por pixel en cada región/CER).**

\*[TMDtr: temporal medial derecho en un corte transversal; TMltr: temporal medial izquierdo en un corte transversal; FD: frontal inferior derecho; FI: frontal inferior izquierdo; CIN: cingulo inferior; GBD: ganglios basales derechos; GBI: ganglios basales izquierdos; TD: temporal derecho; TI: temporal izquierdo; TALD: tálamo derecho; TALI: tálamo izquierdo; OCC: córtex occipital; FSD: frontal superior derecho; FSI: frontal superior izquierdo; PD: parietal derecho; PI: parietal izquierdo; CINs: cingulo superior; TLDC: región lateral del temporal derecho en un corte coronal; TLIC: región lateral del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDc: región medial del temporal derecho en un corte coronal; TMIC: región medial del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDpar: temporal medial derecho en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal; TMIPar: temporal medial izquierdo en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal].

**Tabla 5a**

	CER	TMDtr	TMItr	FD	FI	CIN	GBD	GBI	TD	TI	TALD	TALI
<i>AFC</i>	1860	0,71	0,72	0,90	0,87	1,07	0,92	0,95	0,90	0,88	0,88	0,88
<i>JBM</i>	1442	0,78	0,77	0,98	0,98	1,19	0,99	1,01	0,93	0,94	0,87	0,88
<i>LRR</i>	2898	0,74	0,74	0,94	0,93	1,06	0,91	0,86	0,91	0,87	0,83	0,82
<i>JFPG</i>	1454	0,76	0,73	0,95	0,94	1,03	0,96	1,00	0,94	0,89	0,86	0,84
<i>EPS</i>	2709	0,86	0,86	0,89	0,88	1,04	0,90	0,90	0,89	0,85	0,90	0,88
<i>MRYY</i>	2025	0,78	0,76	0,84	0,85	1,01	0,88	0,86	0,84	0,83	0,79	0,79
<i>TRP</i>	1765	0,68	0,68	0,83	0,82	0,93	0,88	0,87	0,83	0,79	0,77	0,79
<i>MCLM</i>	1371	0,76	0,75	0,87	0,82	0,94	0,86	0,88	0,88	0,84	0,81	0,81
<i>AAL</i>	2078	0,77	0,76	0,98	0,98	1,14	1,03	1,02	0,93	0,96	0,88	0,81
<i>MMFG</i>	1759	0,74	0,75	0,98	0,98	1,10	0,97	0,96	0,88	0,88	0,84	0,86
<i>ILV</i>	1449	0,74	0,73	0,93	0,90	1,05	0,90	0,90	0,87	0,85	0,83	0,83
<i>MAA</i>	1694	0,68	0,70	0,85	0,85	0,98	0,91	0,90	0,84	0,85	0,83	0,81

**Tabla 5b**

	OCC	FSD	FSI	PD	PI	CINs	TLDc	TLIc	TMDc	TMIc	TMDp	TMIp
<i>AFC</i>	1,00	0,83	0,85	0,87	0,86	0,98	0,86	0,83	0,79	0,78	0,73	0,76
<i>JBM</i>	1,07	0,98	0,98	0,97	0,95	1,19	0,90	0,88	0,86	0,83	0,74	0,76
<i>LRR</i>	1,00	0,93	0,90	0,90	0,89	1,04	0,82	0,80	0,78	0,79	0,79	0,80
<i>JFPG</i>	1,05	0,95	0,93	0,97	0,97	1,02	0,89	0,86	0,82	0,81	0,80	0,81
<i>EPS</i>	0,96	0,87	0,85	0,88	0,86	1,01	0,83	0,80	0,79	0,78	0,77	0,74
<i>MRYY</i>	0,96	0,84	0,83	0,84	0,82	0,95	0,80	0,82	0,75	0,72	0,79	0,78
<i>TRP</i>	0,95	0,81	0,81	0,82	0,83	0,94	0,82	0,78	0,74	0,73	0,75	0,74
<i>MCLM</i>	1,00	0,87	0,85	0,86	0,85	0,91	0,87	0,78	0,76	0,74	0,77	0,76
<i>AAL</i>	1,03	0,98	1,00	0,98	0,98	1,14	0,92	0,92	0,82	0,80	0,89	0,92
<i>MMFG</i>	0,92	0,93	0,91	0,87	0,88	1,01	0,88	0,87	0,79	0,82	0,72	0,75
<i>ILV</i>	0,95	0,90	0,90	0,92	0,91	1,03	0,85	0,83	0,79	0,79	0,73	0,72
<i>MAA</i>	0,97	0,87	0,87	0,85	0,86	1,02	0,81	0,78	0,80	0,76	0,70	0,71

**Tablas 5a y 5b. IC obtenidos en la SPECT de activación en el grupo control (CER: área de referencia [cuentas por pixel en cerebelo]; regiones de interés\*: cuentas por pixel en cada región/CER).**

\*[TMDtr: temporal medial derecho en un corte transversal; TMItr: temporal medial izquierdo en un corte transversal; FD: frontal inferior derecho; FI: frontal inferior izquierdo; CIN: cíngulo inferior; GBD: ganglios basales derechos; GBI: ganglios basales izquierdos; TD: temporal derecho; TI: temporal izquierdo; TALD: tálamo derecho; TALI: tálamo izquierdo; OCC: córtex occipital; FSD: frontal superior derecho; FSI: frontal superior izquierdo; PD: parietal derecho; PI: parietal izquierdo; CINs: cíngulo superior; TLDc: región lateral del temporal derecho en un corte coronal; TLIc: región lateral del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDc: región medial del temporal derecho en un corte coronal; TMIc: región medial del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDpar: temporal medial derecho en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal; TMIpar: temporal medial izquierdo en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal].

Tabla 6a

	CER	TMDtr	TMltr	FD	FI	CIN	GBD	GBI	TD	TI	TALD	TALI
CHP	2480	0,65	0,62	0,89	0,87	0,97	0,94	0,97	0,88	0,88	0,86	0,88
MPG	1247	0,75	0,81	0,99	0,95	1,13	1,08	1,06	0,94	0,93	0,83	0,91
RPG	3316	0,76	0,73	0,98	0,98	1,09	1,05	1,07	0,90	0,87	0,96	0,96
EOH	1380	0,72	0,68	0,87	0,86	0,97	0,89	0,89	0,85	0,82	0,79	0,79
JMBC	707	0,69	0,72	0,99	0,98	1,06	1,00	0,99	0,91	0,90	0,90	0,86
IZC	1497	0,76	0,75	0,92	0,89	1,06	0,95	0,96	0,88	0,86	0,85	0,78
IRC	3161	0,67	0,70	0,93	0,92	1,09	0,89	0,89	0,90	0,90	0,82	0,82
MDMM	1773	0,81	0,83	0,97	0,96	1,07	1,03	1,03	0,95	0,92	0,89	0,91
TÑG	2180	0,73	0,70	0,90	0,90	1,07	0,92	0,94	0,89	0,87	0,85	0,85
AADS	1808	0,78	0,77	0,87	0,87	1,08	0,88	0,87	0,85	0,83	0,83	0,81
AGM	3810	0,68	0,67	0,89	0,87	1,02	0,90	0,88	0,88	0,87	0,82	0,80
ESD	1644	0,76	0,76	1,03	0,98	1,16	1,09	1,11	0,95	0,92	0,92	0,99
MOAF	2312	0,75	0,75	0,95	0,96	1,09	0,90	0,91	0,89	0,88	0,84	0,85
MNFC	2084	0,75	0,73	0,95	0,93	1,08	0,97	0,98	0,90	0,89	0,89	0,85
CCP	1875	0,70	0,74	0,93	0,90	1,05	0,93	0,91	0,90	0,89	0,88	0,88
FJLR	1142	0,74	0,73	0,98	0,97	1,14	1,03	0,99	0,95	0,92	0,88	0,87
EGA	1338	0,77	0,81	0,95	0,93	1,10	0,89	0,97	0,91	0,90	0,83	0,87
MCA	2091	0,75	0,76	0,85	0,88	1,01	0,87	0,87	0,84	0,84	0,82	0,81
FOM	1304	0,72	0,69	0,93	0,94	1,06	0,94	0,90	0,87	0,87	0,81	0,80
MBG	2395	0,72	0,71	0,88	0,90	1,06	0,88	0,87	0,84	0,81	0,83	0,81
CMC	1823	0,75	0,77	0,94	0,89	1,08	0,89	0,93	0,89	0,89	0,84	0,88
MMML	2037	0,78	0,78	0,99	0,99	1,17	1,03	0,98	0,94	0,90	0,86	0,88
KG	1866	0,71	0,74	0,91	0,90	1,06	0,91	0,90	0,89	0,90	0,86	0,87
MMB	1409	0,73	0,72	0,95	0,94	1,09	0,92	0,95	0,94	0,96	0,84	0,85
FDP	1841	0,70	0,69	0,95	0,93	1,09	0,95	0,96	0,90	0,91	0,84	0,88
METB	1871	0,70	0,70	0,95	0,93	1,07	0,91	0,93	0,94	0,92	0,82	0,82
EPC	1286	0,70	0,68	0,90	0,88	1,02	0,93	0,91	0,86	0,83	0,84	0,82
MGM	1235	0,74	0,76	0,88	0,85	1,06	0,88	0,88	0,86	0,87	0,77	0,79
IGDT	1888	0,68	0,68	0,89	0,85	0,99	0,95	0,92	0,88	0,88	0,86	0,86
MJGLL	830	0,85	0,86	1,00	0,98	1,16	1,07	1,03	0,98	0,97	0,90	0,89

**Tabla 6a. IC obtenidos en la SPECT basal en el grupo de TEPT (CER: área de referencia [cuentas por pixel en cerebelo]; regiones de interés\*: cuentas por pixel en cada región/CER).**

\*[TMDtr: temporal medial derecho en un corte transversal; TMltr: temporal medial izquierdo en un corte transversal; FD: frontal inferior derecho; FI: frontal inferior izquierdo; CIN: cingulo inferior; GBD: ganglios basales derechos; GBI: ganglios basales izquierdos; TD: temporal derecho; TI: temporal izquierdo; TALD: tálamo derecho; TALI: tálamo izquierdo].

Tabla 6b

	OCC	FSD	FSI	PD	PI	CINs	TLDC	TLIC	TMDc	TMIc	TMDp	TMIp
CHP	0,99	0,90	0,91	0,90	0,92	0,97	0,83	0,84	0,78	0,78	0,79	0,82
MPG	1,01	0,94	0,93	0,97	0,95	1,07	0,91	0,93	0,81	0,84	0,80	0,82
RPG	0,93	0,94	0,94	0,91	0,90	1,00	0,89	0,86	0,84	0,81	0,78	0,76
EOH	0,87	0,88	0,88	0,85	0,85	0,95	0,85	0,81	0,79	0,79	0,77	0,78
JMBC	1,02	0,93	0,94	0,94	0,94	0,97	0,89	0,86	0,83	0,80	0,79	0,79
IZC	0,94	0,88	0,86	0,89	0,88	0,98	0,84	0,84	0,81	0,80	0,78	0,78
IRC	1,01	0,91	0,90	0,92	0,95	1,03	0,85	0,86	0,77	0,81	0,75	0,79
MDMM	1,07	0,95	0,93	0,96	0,95	1,07	0,91	0,88	0,78	0,80	0,78	0,76
TÑG	0,96	0,87	0,86	0,88	0,89	1,03	0,87	0,83	0,77	0,75	0,75	0,73
AADS	0,96	0,87	0,85	0,85	0,84	1,03	0,82	0,84	0,77	0,73	0,73	0,73
AGM	1,00	0,83	0,84	0,89	0,89	0,94	0,88	0,84	0,78	0,77	0,72	0,72
ESD	1,01	0,99	0,98	0,97	0,97	1,16	0,92	0,92	0,87	0,86	0,81	0,83
MOAF	0,98	0,91	0,91	0,89	0,90	1,12	0,89	0,87	0,83	0,84	0,76	0,76
MNFC	0,98	0,92	0,91	0,91	0,90	1,05	0,94	0,87	0,83	0,83	0,80	0,79
CCP	1,00	0,88	0,85	0,89	0,88	1,00	0,85	0,86	0,78	0,78	0,73	0,75
FJLR	0,97	0,99	0,98	0,98	0,97	1,13	0,92	0,90	0,85	0,80	0,81	0,80
EGA	0,98	0,93	0,91	0,89	0,90	1,07	0,88	0,89	0,79	0,79	0,79	0,81
MCA	0,90	0,87	0,88	0,83	0,80	1,01	0,79	0,79	0,79	0,83	0,69	0,70
FOM	0,96	0,94	0,90	0,93	0,91	1,07	0,83	0,80	0,77	0,76	0,76	0,77
MBG	0,94	0,88	0,88	0,84	0,85	1,04	0,83	0,83	0,78	0,76	0,77	0,76
CMC	0,98	0,89	0,88	0,92	0,91	1,04	0,88	0,83	0,79	0,78	0,74	0,73
MMML	0,99	0,99	0,99	0,91	0,89	1,14	0,92	0,91	0,84	0,84	0,86	0,87
KG	0,99	0,88	0,89	0,87	0,89	1,02	0,84	0,86	0,76	0,79	0,74	0,73
MMB	1,03	0,94	0,91	0,94	0,94	1,02	0,89	0,88	0,84	0,81	0,81	0,80
FDP	0,98	0,91	0,89	0,94	0,93	1,07	0,89	0,84	0,85	0,82	0,79	0,79
METB	1,03	0,91	0,93	0,96	0,99	0,98	0,91	0,84	0,85	0,82	0,78	0,76
EPC	0,97	0,91	0,89	0,86	0,88	1,03	0,90	0,85	0,84	0,77	0,81	0,79
MGM	0,97	0,91	0,90	0,93	0,95	1,04	0,82	0,83	0,79	0,80	0,75	0,79
IGDT	1,01	0,90	0,86	0,92	0,91	0,98	0,84	0,81	0,79	0,77	0,74	0,74
MJGLL	1,09	1,02	0,97	1,00	1,01	1,12	0,97	0,93	0,88	0,93	0,83	0,91

**Tabla 6b. IC obtenidos en la SPECT basal en el grupo de TEPT (CER: área de referencia [cuentas por pixel en cerebelo]; regiones de interés\*: cuentas por pixel en cada región/CER)**

\*[OCC: córtex occipital; FSD: frontal superior derecho; FSI: frontal superior izquierdo; PD: parietal derecho; PI: parietal izquierdo; CINs: cíngulo superior; TLDC: región lateral del temporal derecho en un corte coronal; TLIC: región lateral del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDc: región medial del temporal derecho en un corte coronal; TMIc: región medial del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDpar: temporal medial derecho en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal; TMIPar: temporal medial izquierdo en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal].

Tabla 7a

	CER	TMDtr	TMltr	FD	FI	CIN	GBD	GBI	TD	TI	TALD	TALI
CHP	2121	0,73	0,74	0,92	0,90	1,02	0,87	0,90	0,87	0,87	0,89	0,88
MPG	1251	0,77	0,79	0,97	0,94	1,12	0,96	0,95	0,92	0,91	0,89	0,89
RPG	1452	0,72	0,74	0,97	0,96	1,06	0,95	0,99	0,88	0,88	0,92	0,90
EOH	1317	0,77	0,78	0,91	0,88	0,96	0,87	0,86	0,85	0,85	0,77	0,76
JMBC	1456	0,70	0,72	0,93	0,93	1,07	0,99	1,00	0,86	0,85	0,90	0,90
IZC	2565	0,66	0,64	0,84	0,84	1,00	0,89	0,85	0,85	0,83	0,77	0,77
IRC	2121	0,69	0,69	0,97	0,98	1,17	0,92	0,90	0,91	0,88	0,82	0,83
MDMM	794	0,71	0,73	0,94	0,93	1,05	0,97	0,99	0,94	0,90	0,87	0,87
TÑG	1759	0,73	0,68	0,89	0,90	1,07	0,92	0,92	0,89	0,88	0,84	0,85
AADS	2090	0,78	0,82	0,87	0,87	1,04	0,95	0,97	0,86	0,86	0,87	0,89
AGM	3055	0,69	0,70	0,82	0,81	0,93	0,85	0,85	0,82	0,83	0,80	0,81
ESD	2067	0,85	0,82	0,98	0,97	1,08	1,05	1,03	0,97	0,96	0,98	0,93
MOAF	2644	0,78	0,73	1,00	0,99	1,14	0,96	1,03	0,94	0,92	0,94	0,94
MNFC	2966	0,69	0,71	0,93	0,94	1,07	0,96	0,98	0,87	0,87	0,81	0,84
CCP	1440	0,67	0,69	0,91	0,90	1,02	0,91	0,91	0,87	0,87	0,82	0,86
FJLR	1233	0,68	0,67	0,95	0,95	1,12	0,91	0,94	0,89	0,90	0,84	0,82
EGA	1029	0,79	0,81	0,99	0,98	1,18	0,89	0,93	0,91	0,93	0,78	0,78
MCA	3253	0,76	0,74	0,83	0,85	0,98	0,75	0,81	0,73	0,75	0,65	0,68
FOM	962	0,75	0,69	0,95	0,95	1,09	0,91	0,95	0,90	0,88	0,81	0,81
MBG	2012	0,67	0,68	0,84	0,86	1,02	0,87	0,88	0,84	0,80	0,83	0,85
CMC	2321	0,71	0,70	0,86	0,88	1,01	0,92	0,94	0,89	0,88	0,87	0,90
MMMM	1907	0,76	0,73	0,91	0,92	1,05	0,87	0,90	0,86	0,83	0,79	0,80
KG	2081	0,69	0,71	0,91	0,91	1,07	0,93	0,94	0,90	0,89	0,89	0,86
MMB	1262	0,81	0,76	0,93	0,90	1,04	0,99	0,96	0,93	0,93	0,90	0,88
FDP	2105	0,72	0,73	0,90	0,92	1,07	0,93	0,96	0,90	0,91	0,91	0,91
METB	1242	0,69	0,69	0,91	0,89	1,08	0,89	0,87	0,89	0,88	0,86	0,83
EPC	1251	0,70	0,71	0,87	0,87	0,99	0,91	0,88	0,84	0,82	0,80	0,80
MGM	1650	0,72	0,72	0,89	0,87	1,07	0,91	0,94	0,87	0,83	0,80	0,79
IGDT	2072	0,64	0,65	0,84	0,84	0,94	0,86	0,83	0,84	0,85	0,83	0,82
MJGLL	750	0,91	0,91	0,99	0,98	1,15	1,01	0,96	0,96	0,94	0,81	0,80

**Tabla 7a. IC obtenidos en la SPECT de activación en el grupo de TEPT (CER: área de referencia [cuentas por pixel en cerebelo]; regiones de interés\*: cuentas por pixel en cada región/CER).**

\*[TMDtr: temporal medial derecho en un corte transversal; TMltr: temporal medial izquierdo en un corte transversal; FD: frontal inferior derecho; FI: frontal inferior izquierdo; CIN: cíngulo inferior; GBD: ganglios basales derechos; GBI: ganglios basales izquierdos; TD: temporal derecho; TI: temporal izquierdo; TALD: tálamo derecho; TALI: tálamo izquierdo].

Tabla 7b

	OCC	FSD	FSI	PD	PI	CINs	TLDC	TLIC	TMDc	TMIc	TMDp	TMIp
CHP	1,03	0,86	0,87	0,89	0,91	0,95	0,86	0,85	0,81	0,78	0,77	0,78
MPG	1,04	0,93	0,94	0,95	0,94	1,07	0,91	0,86	0,81	0,81	0,78	0,81
RPG	0,99	0,90	0,89	0,82	0,89	0,90	0,84	0,80	0,74	0,74	0,74	0,73
EOH	0,90	0,89	0,89	0,86	0,84	0,95	0,89	0,83	0,83	0,83	0,80	0,81
JMBC	0,97	0,92	0,93	0,87	0,89	1,02	0,83	0,79	0,77	0,78	0,79	0,79
IZC	0,97	0,79	0,80	0,82	0,83	0,90	0,80	0,80	0,77	0,74	0,72	0,73
IRC	1,01	0,95	0,93	0,95	0,94	1,09	0,83	0,82	0,78	0,78	0,73	0,74
MDMM	1,07	0,92	0,91	0,94	0,93	1,03	0,89	0,80	0,79	0,79	0,74	0,78
TÑG	0,99	0,87	0,87	0,86	0,88	1,02	0,85	0,82	0,78	0,75	0,76	0,75
AADS	1,00	0,86	0,87	0,83	0,85	0,99	0,85	0,85	0,75	0,77	0,70	0,72
AGM	0,93	0,82	0,83	0,83	0,85	0,91	0,80	0,80	0,74	0,75	0,67	0,68
ESD	1,07	0,95	0,93	0,98	0,95	1,10	0,97	0,91	0,89	0,89	0,83	0,82
MOAF	0,98	0,97	0,95	0,92	0,94	1,18	0,92	0,89	0,83	0,84	0,82	0,84
MNFC	0,89	0,90	0,91	0,87	0,87	1,06	0,88	0,87	0,75	0,76	0,73	0,73
CCP	0,98	0,86	0,85	0,86	0,87	0,99	0,85	0,84	0,74	0,77	0,73	0,72
FJLR	1,01	0,94	0,95	0,90	0,94	1,13	0,92	0,89	0,84	0,79	0,76	0,77
EGA	1,04	0,97	0,93	0,89	0,90	1,16	0,92	0,90	0,79	0,83	0,82	0,84
MCA	0,79	0,86	0,89	0,77	0,77	1,02	0,79	0,80	0,75	0,73	0,71	0,69
FOM	1,02	0,90	0,90	0,89	0,87	1,01	0,80	0,82	0,78	0,73	0,85	0,79
MBG	0,99	0,89	0,89	0,83	0,82	1,03	0,87	0,79	0,78	0,75	0,83	0,78
CMC	0,98	0,89	0,87	0,87	0,90	0,98	0,87	0,84	0,79	0,76	0,76	0,76
MMML	0,92	0,89	0,90	0,87	0,85	1,05	0,85	0,82	0,82	0,79	0,75	0,77
KG	1,00	0,88	0,91	0,88	0,89	1,03	0,86	0,82	0,76	0,78	0,73	0,71
MMB	1,01	0,91	0,87	0,95	0,92	1,01	0,87	0,86	0,85	0,77	0,78	0,77
FDP	1,03	0,91	0,91	0,92	0,93	1,02	0,88	0,87	0,80	0,82	0,77	0,78
METB	1,01	0,91	0,89	0,92	0,89	0,99	0,86	0,80	0,80	0,75	0,79	0,79
EPC	0,95	0,86	0,85	0,83	0,85	0,98	0,82	0,80	0,78	0,77	0,71	0,72
MGM	0,97	0,90	0,90	0,90	0,90	1,09	0,84	0,84	0,84	0,79	0,75	0,76
IGDT	0,99	0,81	0,81	0,85	0,86	0,89	0,80	0,81	0,76	0,74	0,67	0,69
MJGLL	1,09	1,01	0,97	0,95	0,97	1,13	1,01	0,95	0,89	0,88	0,87	0,90

**Tabla 7b. IC obtenidos en la SPECT de activación en el grupo de TEPT (CER: área de referencia [cuentas por pixel en cerebelo]; regiones de interés\*: cuentas por pixel en cada región/CER).**

\*[OCC: córtex occipital; FSD: frontal superior derecho; FSI: frontal superior izquierdo; PD: parietal derecho; PI: parietal izquierdo; CINs: cíngulo superior; TLDC: región lateral del temporal derecho en un corte coronal; TLIC: región lateral del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDc: región medial del temporal derecho en un corte coronal; TMIc: región medial del temporal izquierdo en un corte coronal; TMDpar: temporal medial derecho en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal; TMIPar: temporal medial izquierdo en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal]].

## ***5. Resultados***

## 5.1. SPECT BASAL

La SPECT basal se obtuvo respetando siempre las mismas condiciones de realización y adquisición del estudio en todos los pacientes.

La inyección del radiofármaco se realizó en todos los casos en una vena antecubital del brazo, tras un período de relajación que osciló entre 15 y 30 minutos, durante los cuales el paciente permaneció tumbado en camilla en una habitación aislada de ruidos. Dicha habitación disponía de luz artificial que permaneció encendida en todo momento, dada la necesidad de que las condiciones ambientales reprodujeran con exactitud las que posteriormente se iban a dar durante el proceso de activación, el cual requería unas buenas condiciones lumínicas.

La SPECT se realizó en todos los casos entre 15 y 25 minutos después de la administración del radiofármaco.

Tras la adquisición del estudio, se realizó una cuantificación de la actividad existente en las regiones de interés, obteniendo unos índices de captación relativa (IC) con respecto al área de referencia (el cerebelo) (*Tablas 4-7*). Posteriormente se compararon los resultados obtenidos en el grupo control con respecto al grupo de TEPT, aplicando una t de Student como prueba de significación estadística.

El análisis de los resultados obtenidos demuestra que, en condiciones basales, se observa un incremento generalizado del FSCr en los sujetos afectos de TEPT con respecto al grupo control en todas las regiones cerebrales estudiadas, excepto en la región TMDtr (temporal medial derecha obtenida en un corte transversal), donde el valor del FSCr es prácticamente igual en ambos grupos. Asimismo, se observa que el incremento del FSCr es estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ )<sup>\*</sup> en el córtex frontal bilateral y región del cíngulo (regiones FD, FI, FSD, FSI, CIN y CINs), así como en las regiones laterales de ambos lóbulos temporales (regiones TLDC y TLIC) (*Tabla 8*).

---

\* *N. del A.*: En la prueba de significación estadística t de Student, que compara las medias de dos muestras diferentes, la p refleja la probabilidad de que se cumpla la hipótesis nula, es decir, la probabilidad de que las diferencias observadas en las medias de ambas muestras se deban al azar. Se considera que una diferencia es estadísticamente significativa, si la p es menor a 0.05.

	N	Media	DS	ES	T	p
<b>Variable: TMDtr</b>						
Control	12	0.7342	0.0532	0.0153		
TEPT	30	0.7333	0.0427	0.0078	0.0533	0.9578
<b>Variable: TMItr</b>						
Control	12	0.7167	0.0464	0.0134		
TEPT	30	0.7347	0.0519	0.0095	-1.0445	0.3025
<b>Variable: FD</b>						
Control	12	0.8942	0.0533	0.0154		
TEPT	30	0.9337	0.0455	0.0083	-2.4194	0.0202
<b>Variable: FI</b>						
Control	12	0.8850	0.0474	0.0137		
TEPT	30	0.9193	0.0434	0.0079	-2.2577	0.0295
<b>Variable: CIN</b>						
Control	12	1.0217	0.0777	0.0224		
TEPT	30	1.0717	0.0505	0.0092	-2.4727	0.0178
<b>Variable: GBD</b>						
Control	12	0.9133	0.0438	0.0126		
TEPT	30	0.9490	0.0668	0.0122	-1.7022	0.0965
<b>Variable: GBI</b>						
Control	12	0.9158	0.0507	0.0146		
TEPT	30	0.9483	0.0640	0.0117	-1.5701	0.1243
<b>Variable: TD</b>						
Control	12	0.8742	0.0332	0.0096		
TEPT	30	0.8987	0.0366	0.0067	-2.0120	0.0510
<b>Variable: TI</b>						
Control	12	0.8608	0.0423	0.0122		
TEPT	30	0.8867	0.0378	0.0069	-1.9374	0.0598
<b>Variable: TALD</b>						
Control	12	0.8333	0.0591	0.0170		
TEPT	30	0.8510	0.0392	0.0072	-1.1345	0.2633
<b>Variable: TALI</b>						
Control	12	0.8275	0.0400	0.0116		
TEPT	30	0.8547	0.0493	0.0090	-1.6960	0.0977
<b>Variable: OCC</b>						
Control	12	0.9783	0.0461	0.0133		
TEPT	30	0.9840	0.0442	0.0081	-0.3708	0.7128
<b>Variable: FSD</b>						
Control	12	0.8817	0.0534	0.0154		
TEPT	30	0.9157	0.0426	0.0078	-2.1708	0.0359
<b>Variable: FSI</b>						
Control	12	0.8633	0.0474	0.0137		
TEPT	30	0.9050	0.0402	0.0073	-2.8870	0.0062
<b>Variable: PD</b>						
Control	12	0.8967	0.0500	0.0144		
TEPT	30	0.9113	0.0434	0.0079	-0.9483	0.3487
<b>Variable: PI</b>						
Control	12	0.8850	0.0476	0.0137		
TEPT	30	0.9113	0.0459	0.0084	-1.6622	0.1043
<b>Variable: CINs</b>						
Control	12	0.9783	0.0662	0.0191		
TEPT	30	1.0377	0.0569	0.0104	-2.9165	0.0058
<b>Variable: TLDe</b>						
Control	12	0.8342	0.0390	0.0112		
TEPT	30	0.8750	0.0414	0.0076	-2.9333	0.0055
<b>Variable: TLlc</b>						
Control	12	0.8183	0.0469	0.0135		
TEPT	30	0.8567	0.0365	0.0067	-2.8316	0.0072
<b>Variable: TMDc</b>						
Control	12	0.7883	0.0402	0.0116		
TEPT	30	0.8083	0.0341	0.0062	-1.6305	0.1108
<b>Variable: TMlc</b>						
Control	12	0.7792	0.0287	0.0083		
TEPT	30	0.8020	0.0385	0.0070	-1.8546	0.0710
<b>Variable: TMDp</b>						
Control	12	0.7708	0.0309	0.0089		
TEPT	30	0.7737	0.0361	0.0066	-0.2390	0.8123
<b>Variable: TMlp</b>						
Control	12	0.7650	0.0350	0.0101		
TEPT	30	0.7787	0.0445	0.0081	-0.9494	0.3481

**Tabla 8: Resultados del estudio comparativo entre los valores de perfusión cerebral regional en condiciones basales entre el grupo control y el grupo de TEPT. Análisis estadístico: t de Student. [Media: media aritmética; DS: desviación estándar; ES: error estándar].**

## 5.2. SPECT DE ACTIVACIÓN

El proceso de neuroactivación se lleva a cabo en la misma habitación en la cual se administró el radiofármaco para realizar el estudio basal, reproduciendo exactamente todas las condiciones ambientales existentes entonces, incluida la luminosidad. Tras la canalización de una vía venosa periférica, al individuo se le invita a recordar eventos traumáticos autobiográficos, previamente conocidos por el psiquiatra que será el encargado de dirigir el proceso.

El radiofármaco se administra cuando concurren las circunstancias que indican el éxito de la activación, siempre que no hayan transcurrido más de 10 minutos desde el momento de marcaje del HMPAO, y manteniendo la reexposición traumática durante 5 minutos tras su inyección.

La adquisición del estudio se realizó siempre en la misma gammacámara y con las mismas condiciones que el estudio basal, utilizando un sistema de fijación de la cabeza que permitió su colocación en la misma posición para ambos estudios. Asimismo, las regiones de interés consideradas para realizar la cuantificación fueron idénticas a las utilizadas en el estudio basal, obtenidas al igual que en aquél en los mismos cortes tomográficos en el plano transversal y coronal.

Para estudiar la respuesta de la perfusión cerebral regional a la activación cognitiva-emocional en cada grupo de individuos, se obtuvo la media de los “índices diferencia” ( $\text{índice diferencia} = \text{índice activación} - \text{índice basal}$ ), para cada región de interés y en cada grupo de individuos por separado. Posteriormente se aplicó una *t* de Student como prueba de significación estadística en cada grupo para estudiar por separado su respuesta a la activación (*t* de Student para datos pareados). Finalmente se compararon ambas medias muestrales, mediante una *t* de Student tradicional, para identificar una posible respuesta diferenciada a la neuroactivación en los pacientes con TEPT con respecto al grupo control, que fuera estadísticamente significativa y útil, por tanto, para el diagnóstico del Trastorno de Estrés Postraumático.

El análisis de los resultados obtenidos muestra que la media de las diferencias observadas (FSCr activado – FSCr basal) en el grupo de TEPT fue negativa en todas las regiones cerebrales, excepto en la región correspondiente al lóbulo occipital (corteza visual), mientras que la media de las diferencias en el grupo control ha sido positiva en todas las regiones, excepto en tres de ellas (lóbulo parietal derecho, región medial del lóbulo temporal derecho obtenida en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal, y región medial del temporal izquierdo obtenida en el corte coronal). Se da la circunstancia que en estas cuatro regiones que muestran un comportamiento distinto a la norma general, la media de las diferencias era un valor muy próximo a 0 (en el grupo de pacientes: 0.0033 para el lóbulo occipital; en el grupo control: -0.0025 para el lóbulo parietal derecho, -0.0058 para la región temporal medial derecha en un corte paralelo al eje largo del lóbulo temporal y  $-9.25 \cdot 10^{-18}$  para la región temporal medial izquierda en el corte coronal) (*Tablas 9 y 10*).

El análisis estadístico comparando las medias muestrales de las diferencias observadas entre la SPECT activada y la basal de ambos grupos (t de Student), demostró que las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en las siguientes regiones: TMItr (temporal medial izquierdo, obtenido en un corte transversal), FD (frontal derecho inferior), FI (frontal izquierdo inferior), CIN (cíngulo inferior), GBD (ganglios basales derechos), TD (temporal derecho), TI (temporal izquierdo), FSD (frontal derecho superior), FSI (frontal izquierdo superior), PD (parietal derecho), CINs (cíngulo superior), TLDc (temporal lateral derecho, obtenido en el corte coronal) y TLlIc (temporal lateral izquierdo, obtenido en el corte coronal) (*Tabla 11*).

En conclusión podemos afirmar a la luz de estos resultados que, en los pacientes que sufren un TEPT, la activación cognitiva-emocional mediante el recuerdo de sucesos traumáticos autobiográficos produce una disminución generalizada del FSCr cortico-subcortical excepto en la corteza visual. Por el contrario, la activación realizada en las mismas condiciones en el grupo control produce una respuesta mayoritariamente contraria, mostrando un incremento del FSCr cortico-subcortical en 20 de un total de 23 regiones estudiadas.

<b>Grupo control</b>					
Variable	N	Media	ES	T	p
TMDtr	12	0.0158	0.0136	1.1672	0.2678
TMItr	12	0.0292	0.0125	2.3409	0.0391
FD	12	0.0175	0.0100	1.7483	0.1082
FI	12	0.0150	0.0122	1.2341	0.2429
CIN	12	0.0233	0.0106	2.2136	0.0489
GBD	12	0.0125	0.0131	0.9506	0.3622
GBI	12	0.0100	0.0148	0.6747	0.5138
TD	12	0.0125	0.0084	1.4793	0.1671
TI	12	0.0083	0.0105	0.7933	0.4444
TALD	12	0.0075	0.0208	0.3602	0.7255
TALI	12	0.0058	0.0116	0.5039	0.6243
OCC	12	0.0100	0.0158	0.6325	0.5400
FSD	12	0.0150	0.0103	1.4513	0.1746
FSI	12	0.0267	0.0093	2.8611	0.0155
PD	12	-0.0025	0.0114	-0.2201	0.8298
PI	12	0.0033	0.0118	0.2834	0.7822
CINs	12	0.0417	0.0117	3.5517	0.0045
TLDC	12	0.0200	0.0123	1.6248	0.1325
TLIC	12	0.0108	0.0139	0.7796	0.4521
TMDc	12	0.0025	0.0096	0.2598	0.7998
TMIC	12	-9.25·10 <sup>-18</sup>	0.0113	-8.15·10 <sup>-16</sup>	1.0000
TMDpar	12	-0.0058	0.0174	-0.3356	0.7435
TMIpar	12	0.0058	0.0194	0.3012	0.7688

**Tabla 9.** Resultados del estudio comparativo entre los valores de perfusión cerebral regional en condiciones basales y en condiciones de activación cognitiva-emocional en el grupo control (Cada variable corresponde a la diferencia del FSCr observado entre la SPECT activada y la basal en las regiones estudiadas). Análisis estadístico: *t* de Student para datos pareados. [Media: media aritmética de los “índices diferencia” (IC activado – IC basal); ES: error estándar].

<b>Grupo de TEPT</b>					
Variable	N	Media	ES	T	p
TMDtr	30	-0.0020	0.0088	-0.2274	0.8217
TMItr	30	-0.0053	0.0096	-0.5585	0.5808
FD	30	-0.0197	0.0068	-2.8826	0.0074
FI	30	-0.0090	0.0057	-1.5845	0.1239
CIN	30	-0.0163	0.0084	-1.9364	0.0626
GBD	30	-0.0300	0.0107	-2.8066	0.0089
GBI	30	-0.0210	0.0105	-1.9922	0.0558
TD	30	-0.0170	0.0061	-2.7844	0.0093
TI	30	-0.0140	0.0056	-2.5075	0.0180
TALD	30	-0.0090	0.0106	-0.8485	0.4031
TALI	30	-0.0130	0.0090	-1.4490	0.1581
OCC	30	0.0033	0.0084	0.3946	0.6960
FSD	30	-0.0183	0.0066	-2.7807	0.0094
FSI	30	-0.0113	0.0057	-1.9996	0.0550
PD	30	-0.0290	0.0058	-4.9659	0.0001
PI	30	-0.0233	0.0046	-5.0922	0.0001
CINs	30	-0.0150	0.0088	-1.7048	0.0989
TLDC	30	-0.0107	0.0072	-1.4867	0.1479
TLIC	30	-0.0187	0.0062	-2.9972	0.0055
TMDc	30	-0.0147	0.0065	-2.2691	0.0309
TMIC	30	-0.0200	0.0063	-3.1993	0.0033
TMDpar	30	-0.0117	0.0085	-1.3686	0.1816
TMIpar	30	-0.0137	0.0068	-1.9982	0.0551

**Tabla 10.** Resultados del estudio comparativo entre los valores de perfusión cerebral regional en condiciones basales y en condiciones de activación cognitiva-emocional en el grupo de TEPT (Cada variable corresponde a la diferencia del FSCr observado entre la SPECT activada y la basal en las regiones estudiadas). Análisis estadístico: *t* de Student para datos pareados. [Media: media aritmética de los “índices diferencia” (IC activado – IC basal); ES: error estándar].

	N	Media	DS	ES	T	p
<b>Variable: TMDtr</b>						
Control	12	0.0158	0.0470	0.0136		
TEPT	30	-0.0020	0.0482	0.0088	1.0912	0.2817
<b>Variable: TMItr</b>						
Control	12	0.0292	0.0432	0.0125		
TEPT	30	-0.0053	0.0523	0.0096	2.0217	0.0499
<b>Variable: FD</b>						
Control	12	0.0175	0.0347	0.0100		
TEPT	30	-0.0197	0.0374	0.0068	2.2692	0.0050
<b>Variable: FI</b>						
Control	12	0.0150	0.0421	0.0122		
TEPT	30	-0.0090	0.0311	0.0057	2.0375	0.0483
<b>Variable: CIN</b>						
Control	12	0.0233	0.0365	0.0105		
TEPT	30	-0.0163	0.0462	0.0084	2.6544	0.0113
<b>Variable: GBD</b>						
Control	12	0.0125	0.0456	0.0131		
TEPT	30	-0.0300	0.0585	0.0107	2.2509	0.0300
<b>Variable: GBI</b>						
Control	12	0.0100	0.0513	0.0148		
TEPT	30	-0.0210	0.0577	0.0105	1.6192	0.1133
<b>Variable: TD</b>						
Control	12	0.0125	0.0293	0.0085		
TEPT	30	-0.0170	0.0334	0.0061	2.6700	0.0109
<b>Variable: TI</b>						
Control	12	0.0083	0.0364	0.0105		
TEPT	30	-0.0140	0.0306	0.0056	2.0254	0.0495
<b>Variable: TALD</b>						
Control	12	0.0075	0.0721	0.0208		
TEPT	30	-0.0090	0.0581	0.0106	0.7758	0.4424
<b>Variable: TALI</b>						
Control	12	0.0058	0.0401	0.0116		
TEPT	30	-0.0130	0.0491	0.0090	1.1774	0.2460
<b>Variable: OCC</b>						
Control	12	0.0100	0.0548	0.0158		
TEPT	30	0.0033	0.0463	0.0084	0.4004	0.6910
<b>Variable: FSD</b>						
Control	12	0.0150	0.0358	0.0103		
TEPT	30	-0.0183	0.0361	0.0066	2.7088	0.0099
<b>Variable: FSI</b>						
Control	12	0.0267	0.0323	0.0093		
TEPT	30	-0.0113	0.0310	0.0057	3.5442	0.0010
<b>Variable: PD</b>						
Control	12	-0.0025	0.0393	0.0114		
TEPT	30	-0.0290	0.0320	0.0058	2.2707	0.0286
<b>Variable: PI</b>						
Control	12	0.0033	0.0408	0.0118		
TEPT	30	-0.0233	0.0251	0.0046	2.5833	0.0135
<b>Variable: CINs</b>						
Control	12	0.0417	0.0406	0.0117		
TEPT	30	-0.0150	0.0482	0.0088	3.5881	0.0009
<b>Variable: TLDC</b>						
Control	12	0.0200	0.0426	0.0123		
TEPT	30	-0.0107	0.0393	0.0072	2.2309	0.0314
<b>Variable: TLIC</b>						
Control	12	0.0108	0.0481	0.0139		
TEPT	30	-0.0187	0.0341	0.0062	2.2443	0.0304
<b>Variable: TMDc</b>						
Control	12	0.0025	0.0333	0.0096		
TEPT	30	-0.0147	0.0354	0.0065	1.4423	0.1570
<b>Variable: TMIC</b>						
Control	12	$-9.25 \cdot 10^{-18}$	0.0393	0.0113		
TEPT	30	-0.0200	0.0342	0.0063	1.6398	0.1089
<b>Variable: TMDp</b>						
Control	12	-0.0058	0.0602	0.0174		
TEPT	30	-0.0117	0.0467	0.0085	0.3364	0.7383
<b>Variable: TMIP</b>						
Control	12	0.0058	0.0671	0.0194		
TEPT	30	-0.0137	0.0375	0.0068	1.2023	0.2363

**Tabla 11. Resultados del estudio comparativo entre las medias de las diferencias observadas en el FSCr entre la SPECT activada y la basal. Análisis estadístico: t de Student.** [Media: media aritmética de los “índices diferencia” (IC activado – IC basal); DS: desviación estándar; ES: error estándar].

### 5.3. ANÁLISIS DE CURVAS ROC

Las curvas ROC se obtuvieron primeramente en aquellas regiones que mostraban un incremento del FSCr basal estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) en el grupo de TEPT con respecto al grupo control. Posteriormente, se realizaron curvas ROC en todas aquellas regiones que mostraban una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional entre ambos grupos.

El análisis de las curvas ROC, obtenidas sobre todas las regiones anteriormente descritas, muestra unos valores correspondientes al área bajo la curva que oscilaron entre 0.6722 y 0.8069.

#### 5.3.1. Estudio del FSCr basal

En cuanto al estudio comparativo de los valores del FSCr basal entre el grupo control y el grupo de enfermos, se realizó un análisis de las curvas ROC obtenidas en las regiones de interés que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (el córtex frontal bilateral, la región del cíngulo y las regiones laterales de ambos lóbulos temporales obtenidas en el plano coronal) (*Tabla 12*).

Regiones de interés	p	Área bajo la curva	ES
FD	0.0202	0.7000	0.0909
FI	0.0295	0.6972	0.0893
CIN	0.0178	0.7213	0.0991
FSD	0.0359	0.6875	0.0943
FSI	0.0062	0.7597	0.0848
CINs	0.0058	0.7989	0.0843
TLDc	0.0055	0.7597	0.0805
TLIc	0.0072	0.7889	0.0930

**Tabla 12.** Análisis de las curvas ROC obtenidas en las regiones de interés que presentaban diferencias estadísticamente significativas en el FSCr basal, entre el grupo de TEPT y el grupo control.

Tomando 0.75 como un valor del área bajo la curva suficientemente demostrativo de una alta fiabilidad diagnóstica, se observó un valor superior a éste en

cuatro de las regiones consideradas (frontal superior izquierdo, cíngulo superior, y regiones temporales laterales obtenidas en el plano coronal). Este hallazgo demuestra que el FSCr obtenido en dichas regiones muestra un incremento significativo, y teóricamente válido, para el diagnóstico en los pacientes que sufren un TEPT con respecto al grupo control (*Figuras 4-7*). Sin embargo, la escasa diferencia cuantitativa mostrada por el FSCr entre ambos grupos, y la dispersión de los valores en grupos con un tamaño muestral relativamente pequeño (fruto de la gran variabilidad interindividual del FSCr), no recomiendan la consideración de la SPECT basal como una técnica diagnóstica verdaderamente útil para la identificación de este trastorno.

### ***5.3.2. Estudio de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional***

Por lo que respecta al estudio de la respuesta a la activación, se realizó un análisis de las curvas ROC obtenidas en las regiones que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la respuesta del FSCr a la activación (*Tabla 13*). En cinco de ellas, las curvas ROC presentaron un área bajo la curva superior a 0.75 (frontal inferior derecho, cíngulo superior e inferior, y ambos frontales superiores), siendo significativo que una de estas regiones, el cíngulo superior, presentara una curva ROC con un área bajo la curva superior a 0.80 (*Figuras 8-12*).

Se obtuvieron unos “valores umbral” (X) para los *índices diferencia* (considerando como tales aquellos valores del *índice diferencia* donde la utilidad diagnóstica global de la técnica, representada por el cociente S/1-E, es máxima), en las cinco regiones que presentaron un área bajo la curva superior a 0.75. Se determinaron los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada una de ellos. En el caso del presente estudio, estos parámetros diagnósticos se interpretan de la manera siguiente:

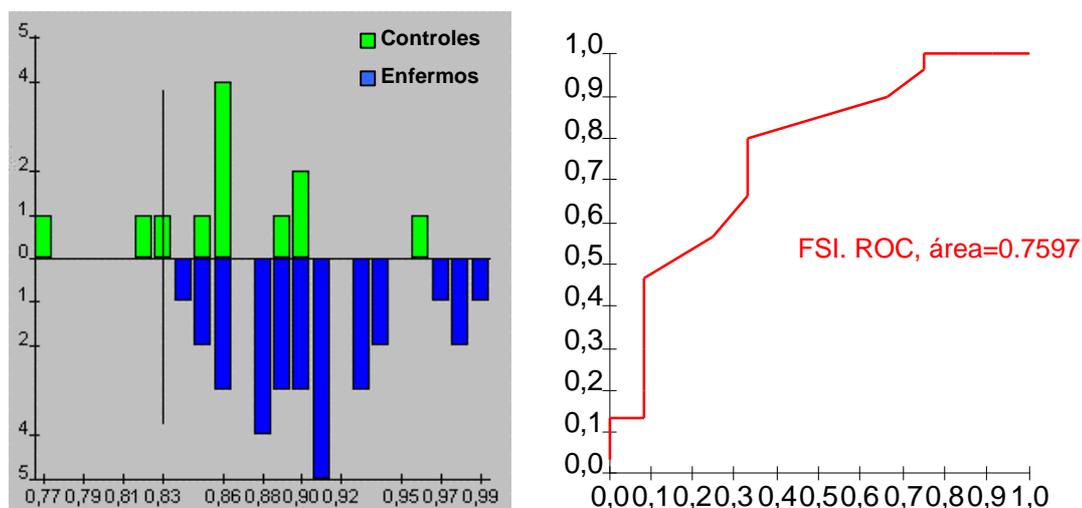
- S: probabilidad de que un paciente con un TEPT presente un *índice diferencia* menor al “valor umbral” en la región considerada.
- E: probabilidad de que un sujeto sano presente un *índice diferencia* superior al “valor umbral” en la región considerada.

- VPP: probabilidad de que un individuo tenga un TEPT, si presenta un *índice diferencia* inferior al “valor umbral” en la región considerada.
- VPN: probabilidad de que un individuo no tenga un TEPT, si presenta un *índice diferencia* superior al “valor umbral” en la región considerada.

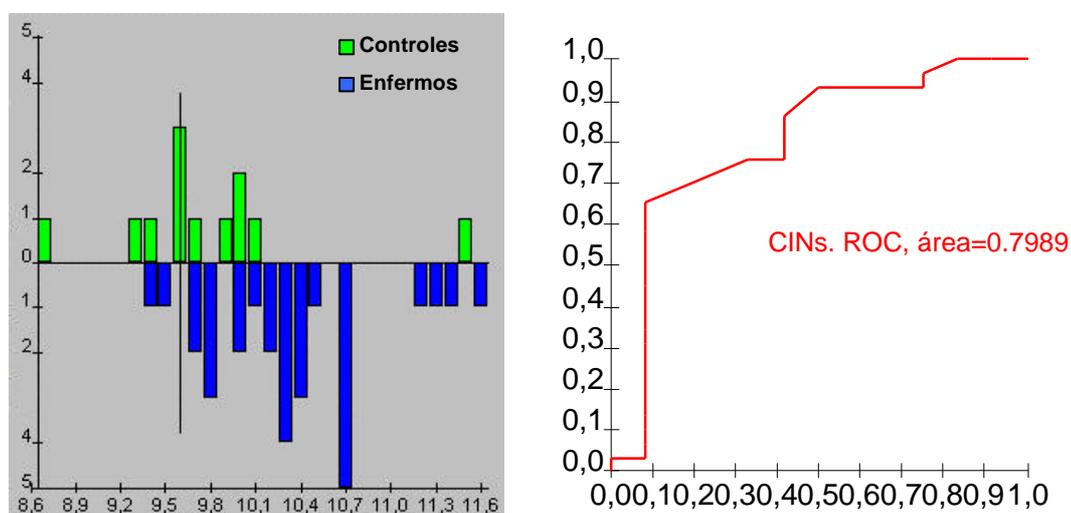
Regiones de interés	p	Área bajo la curva	ES
TMItr	0.0499	0.7236	0.0911
FD	0.0050	0.7792	0.0770
FI	0.0483	0.6722	0.0914
CIN	0.0113	0.7629	0.0758
GBD	0.0300	0.7208	0.0846
TD	0.0109	0.7431	0.0841
TI	0.0495	0.6833	0.0821
FSD	0.0099	0.7528	0.0879
FSI	0.0010	0.7859	0.0750
PD	0.0286	0.6886	0.0852
CINs	0.0009	0.8069	0.0686
TLDc	0.0314	0.7083	0.0929
TLIc	0.0304	0.6736	0.0972

**Tabla 13.** *Análisis de las curvas ROC obtenidas en las regiones de interés que presentaban diferencias estadísticamente significativas en la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional, entre el grupo de TEPT y el grupo control.*

Los parámetros diagnósticos obtenidos para los “valores umbral” considerados, mostraron una S que osciló entre 0.70 para la región frontal inferior derecha y 0.90 para la región frontal superior derecha, y una E entre 0.42 para la región frontal superior izquierda y 0.92 para la frontal inferior derecha. Globalmente todas las regiones mostraban, siempre consideradas de forma individual, unos valores muy aceptables de sensibilidad y especificidad, siendo la región que presentó una mayor eficiencia diagnóstica el cíngulo superior, con un valor de S de 0.83 y de E de 0.75. Sin embargo, los intervalos de confianza (al 95%) obtenidos para cada uno de estos parámetros diagnósticos mostraron un margen elevado, fruto probablemente tanto de la dispersión de los valores como del pequeño tamaño de las muestras (*Figuras 13-17*).



**Figura 4.** Estudio comparativo del FSCr basal en la región frontal superior izquierda (FSI). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los índices de captación relativa (IC) observados [eje x: valores de IC; eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.



**Figura 5.** Estudio comparativo del FSCr basal en la región del cíngulo superior (CINs). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los índices de captación relativa (IC) observados [eje x: valores de IC  $\times 10^*$ ; eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.

\* N.del A.: Los valores del eje x para esta región se han multiplicado por 10 para optimizar el funcionamiento del programa informático empleado (*GraphROC for Windows*<sup>®</sup>). La utilización de un factor de conversión no modifica la validez de los resultados.

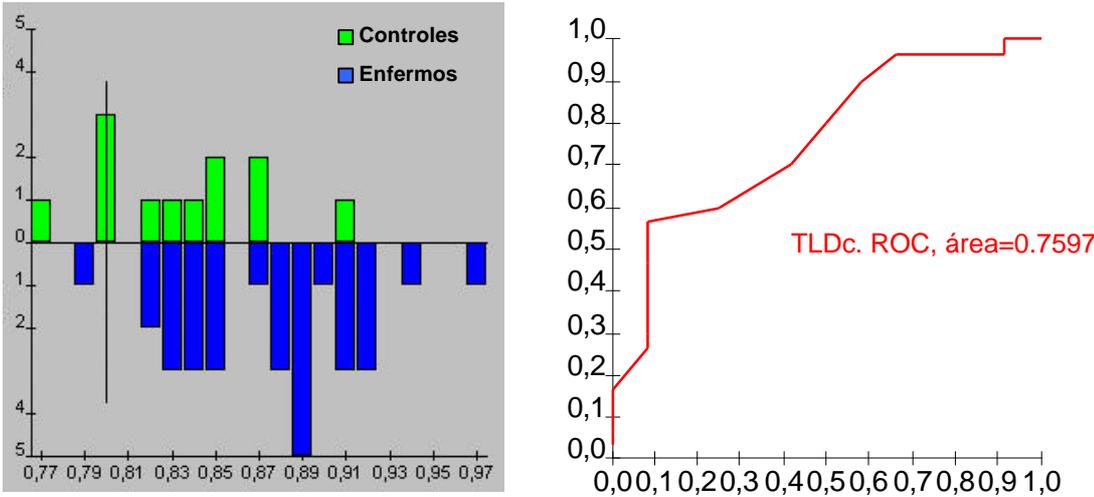


Figura 6. Estudio comparativo del FSCr basal en la región temporal lateral derecha obtenida en el plano coronal (TLDc). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los índices de captación relativa (IC) observados [eje x: valores de IC; eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.

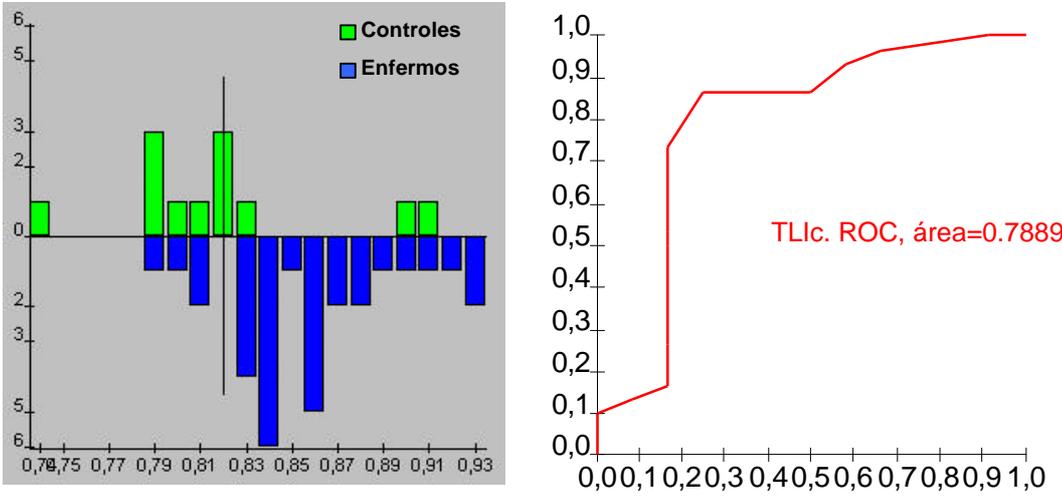
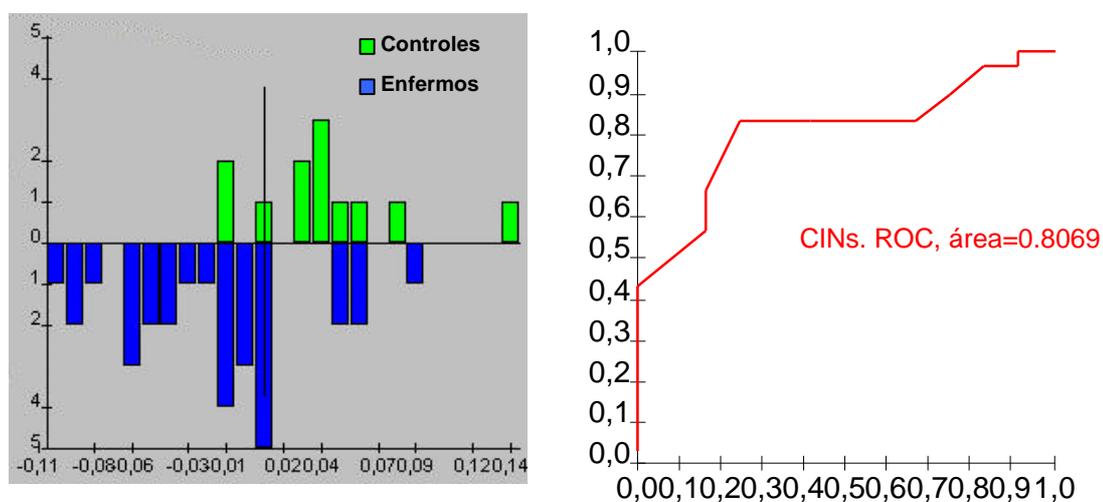
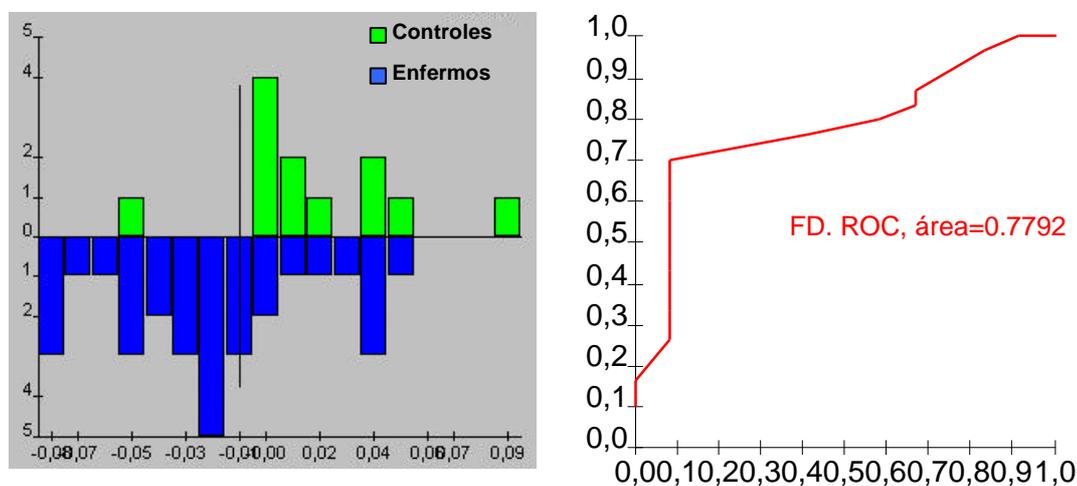


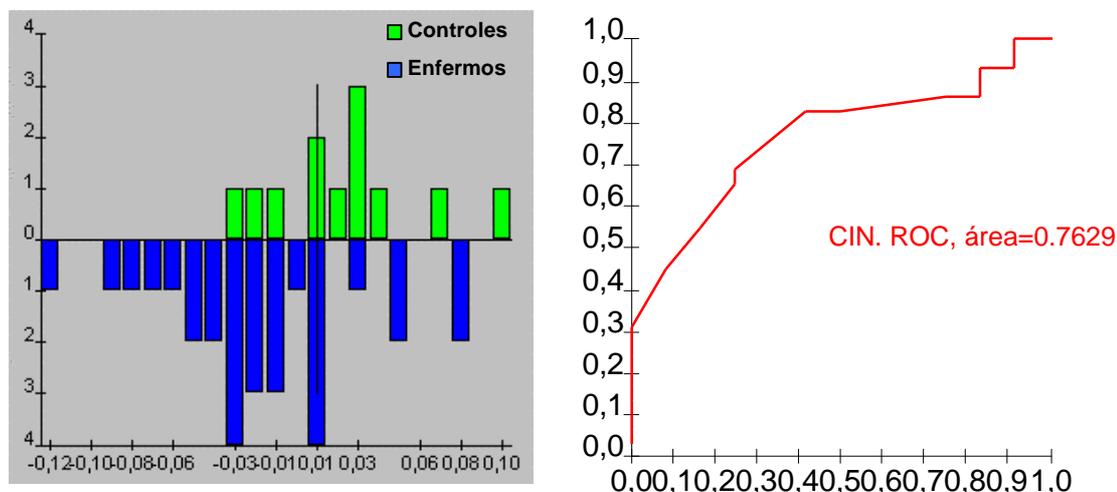
Figura 7. Estudio comparativo del FSCr basal en la región temporal lateral izquierda obtenida en el plano coronal (TLlc). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los índices de captación relativa (IC) observados [eje x: valores de IC; eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.



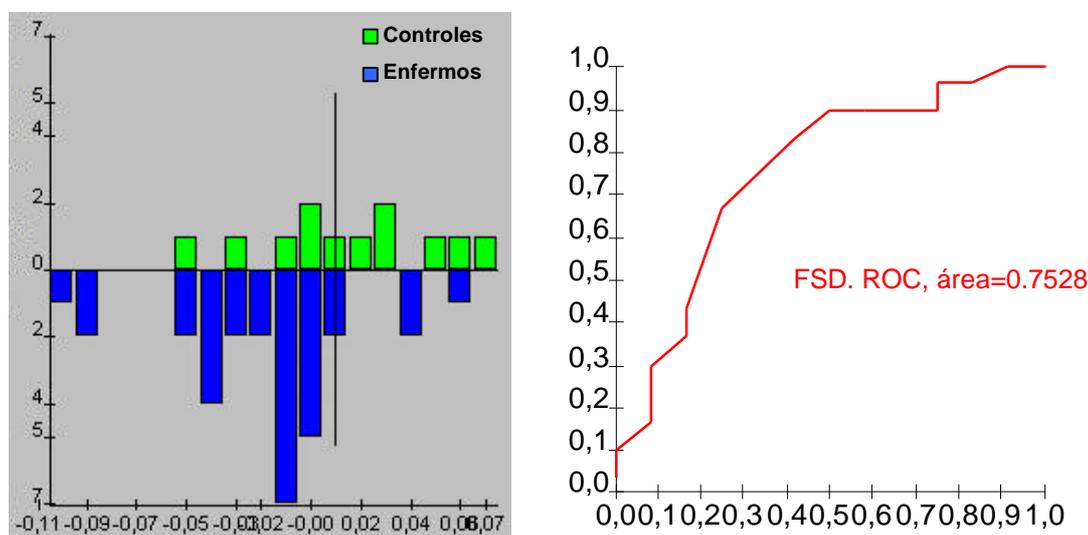
**Figura 8.** Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región del cíngulo superior (CINs). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los “índices diferencia” observados [eje x: valores de “índices diferencia” (IC activado – IC basal); eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.



**Figura 9.** Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región frontal inferior derecha (FD). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los “índices diferencia” observados [eje x: valores de “índices diferencia” (IC activado – IC basal); eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.



**Figura 10.** Estudio comparativo de la respuesta del FSCR a la activación cognitiva-emocional en la región del cíngulo inferior (CIN). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los “índices diferencia” observados [eje x: valores de “índices diferencia” (IC activado – IC basal); eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.



**Figura 11.** Estudio comparativo de la respuesta del FSCR a la activación cognitiva-emocional en la región frontal superior derecha (FSD). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los “índices diferencia” observados [eje x: valores de “índices diferencia” (IC activado – IC basal); eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.

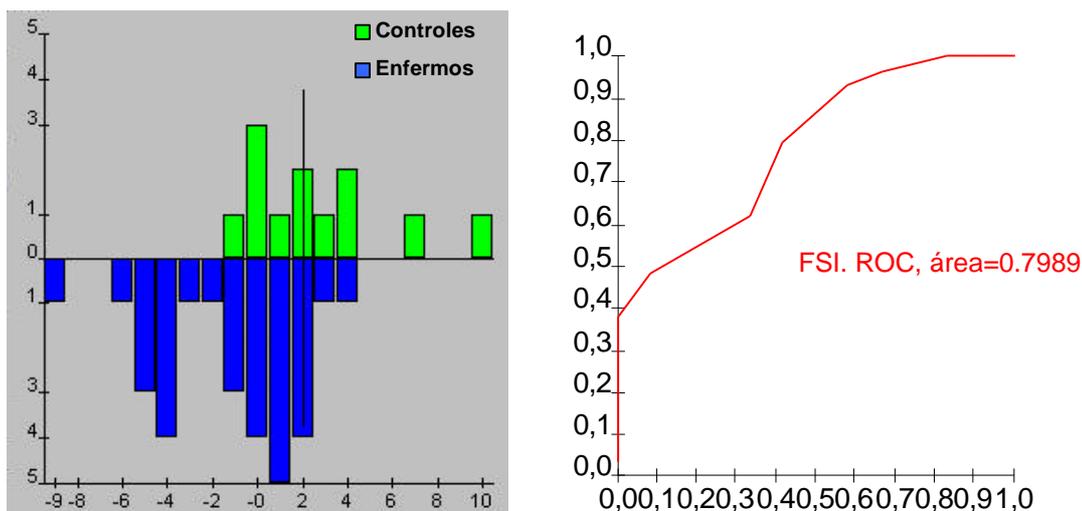


Figura 12. Estudio comparativo de la respuesta del FSCr a la activación cognitiva-emocional en la región frontal superior izquierda (FSI). A la izquierda, gráfico representando la distribución en cada muestra de los “índices diferencia” observados [eje x: valores de “índices diferencia” (IC activado – IC basal)  $\times 100$ ; eje y: número de individuos]. A la derecha, curva ROC.

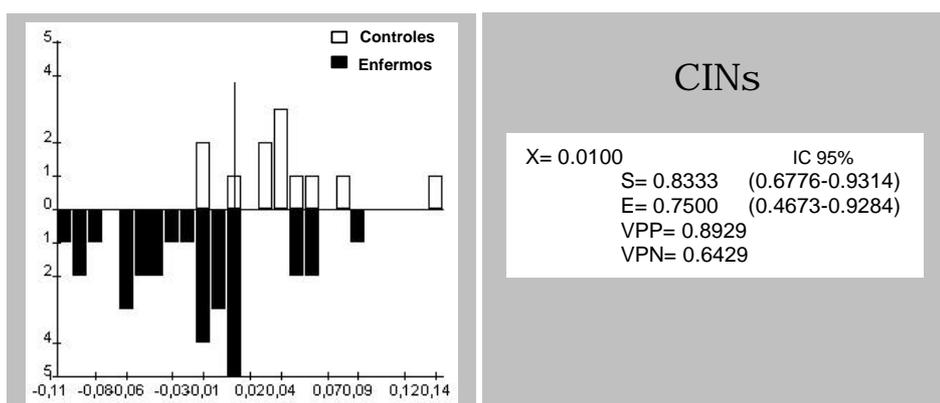


Figura 13. Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región del cíngulo superior.

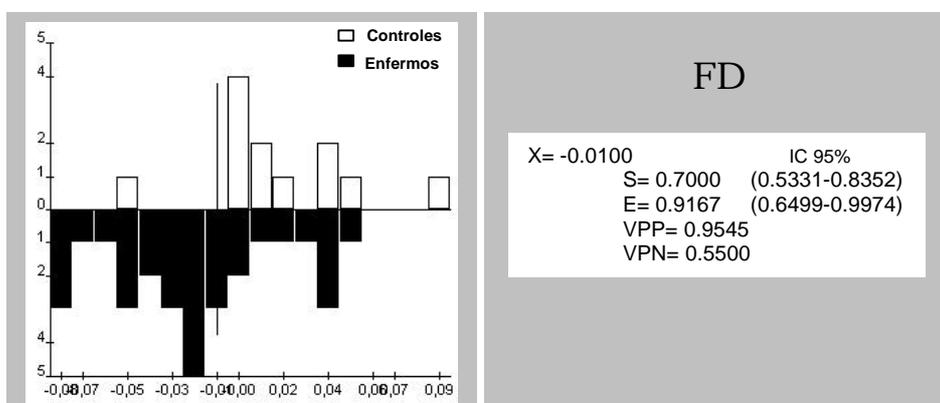


Figura 14. Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región frontal derecha inferior.

\* N.del A.: Los valores del eje x para esta región se han multiplicado por 100 para optimizar el funcionamiento del programa informático empleado (*GraphROC for Windows<sup>®</sup>*). La utilización de un factor de conversión no modifica la validez de los resultados.

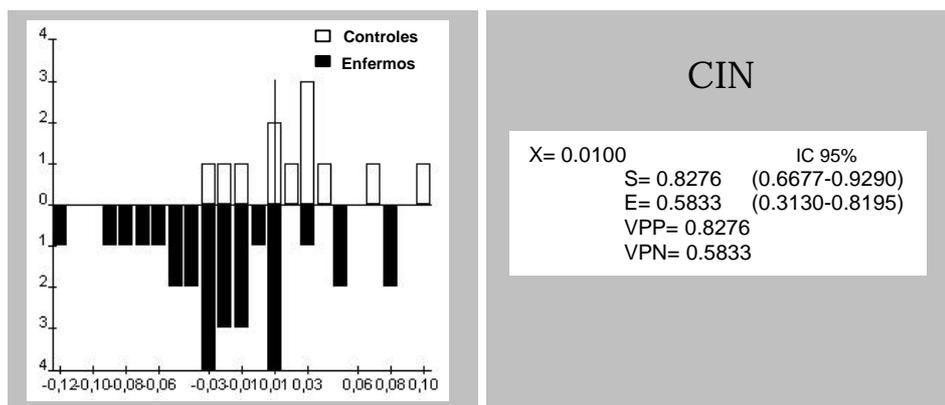


Figura 15. Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región del cíngulo inferior.

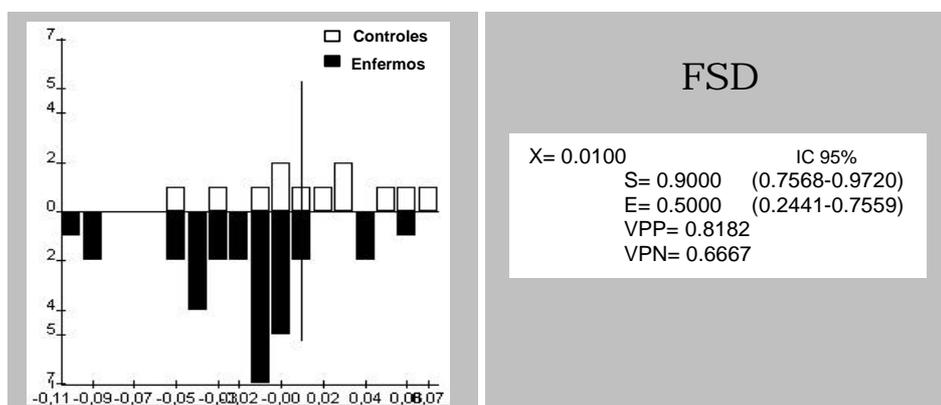


Figura 16. Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región frontal superior derecha.

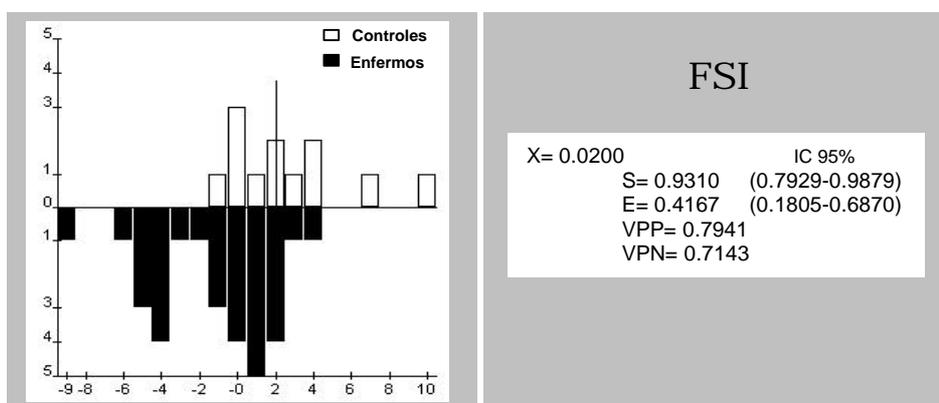


Figura 17. Valor umbral y parámetros diagnósticos en la región frontal superior izquierda.

## **6. *Discusión***

## 6.1. ASPECTOS GENERALES

### 6.1.1. Descripción clínica

Es preciso considerar el TEPT como un síndrome clínico polimorfo, que consta de una serie de características que podríamos denominar esenciales; características que los pacientes, al margen de la naturaleza de los eventos traumáticos, comparten. Entre éstas se encuentran:

- Los fenómenos de re-experimentación del suceso traumático (que se manifiestan en forma de recuerdos de carácter intrusivo o sueños desagradables).
- La evitación persistente de estímulos que se asocian al evento traumático (lo que produce embotamiento emocional, dificultad para las relaciones sociales, limitación de la afectividad y ausencia de expectativas).
- La hiperactividad autonómica.
- Síntomas como ansiedad, hipervigilancia, depresión u hostilidad.

En el contexto clínico de estos pacientes se pueden reconocer unos síntomas persistentes en el tiempo, o *síntomas tónicos*, y unos síntomas que se asocian con la incidencia de estresores acumulativos, *síntomas fásicos*. Los síntomas tónicos pueden ser positivos (como la hipervigilancia o la hiperactividad autonómica) o negativos (como la dificultad para las relaciones sociales), siendo habitual encontrar ambos tipos de síntomas, bien alternándose o coexistiendo en el tiempo.

Son frecuentes en estos pacientes las múltiples consultas médicas y asistencias a los Servicios de Urgencias, aquejando síntomas físicos como náuseas y vómitos, dolores inespecíficos, mareos, vértigo, malestar general, astenia o cefaleas. Es frecuente que los individuos que sufren un TEPT desarrollen enfermedades que pueden tener un origen psicósomático, como la hipertensión arterial, la fibromialgia, la fatiga crónica, la diabetes mellitus o la úlcera péptica. Asimismo, se ha documentado la aparición de cuadros de dolor crónico en una alta proporción, en forma de lumbalgias, dolores articulares o cefaleas (168,169).

Una característica frecuente en estos pacientes es la desconfianza, hecho que se suele poner de manifiesto cuando buscan ayuda médica. De ahí la importancia de la actitud que el médico muestre al paciente en el sentido de facilitarle toda la información que sea requerida, tanto en lo que se refiere a los procedimientos diagnósticos necesarios como a las distintas posibilidades de tratamiento, intentando así mejorar la percepción de control sobre su propia enfermedad.

### ***6.1.2. Características del estresor***

El estresor traumático se define por el DSM-IV como un acontecimiento que implica muerte, lesión grave o una amenaza a la integridad física del ser mismo o de otros (36). Asimismo, se caracteriza por ser de naturaleza violenta y capaz de poner en serio peligro la integridad de la persona que lo sufre, además de atacar a la autoestima y a la seguridad en sí misma.

Habitualmente el acontecimiento vital traumático no forma parte de las experiencias humanas comunes, como puede ser la muerte de un familiar o de un ser querido, el padecimiento de una enfermedad crónica, la pérdida del trabajo o los conflictos maritales (33). Sin embargo, se ha podido comprobar que este tipo de experiencias puede producir un TEPT en personas vulnerables, como son aquellas que presentan antecedentes personales psiquiátricos o trastornos graves de la personalidad.

Como se ha comentado previamente, se sabe que determinadas características clínicas y de personalidad predisponen al desarrollo de un TEPT. Asimismo, también pueden sufrir este trastorno personas no vulnerables, con una excelente adaptación previa al medio y buenas relaciones interpersonales, siempre que la exposición al estresor sea lo suficientemente intensa y duradera como para producir el agotamiento de los mecanismos adaptativos del individuo.

Los estresores presentan un efecto acumulativo en la persona que los sufre, de tal forma que el riesgo de padecer un TEPT aumenta conforme lo hace el número de ellos que haya experimentado. Este hecho hace imprescindible que la anamnesis sea lo más completa posible, a fin de descartar la existencia de estresores previos a aquél que

---

desencadena el trastorno, o bien identificarlos en el caso de que existan para adecuar convenientemente la actitud terapéutica a seguir.

### **6.1.3. Epidemiología**

Existe una gran disparidad de resultados en los estudios epidemiológicos existentes, debido probablemente a la gran variedad observada en los tipos de estresor, en los grupos étnicos estudiados y en los procedimientos de recogida de datos, así como al habitual enmascaramiento de la enfermedad tras diagnósticos erróneos de otros trastornos de la esfera afectiva.

En una amplia muestra de población entre mujeres adultas estadounidenses (4.008 mujeres estudiadas), se objetivó que un 69% de ellas había sufrido exposición a un evento traumático en algún momento de sus vidas, mientras que un 36% de ellas refería algún tipo de agresión (sexual o física) o intento de homicidio hacia un familiar cercano o amigo. La prevalencia global de este trastorno fue del 12.3%, si se considera el padecimiento de la enfermedad en cualquier momento de la vida de estas mujeres, y del 4.6%, considerando sólo los seis meses previos a la realización del estudio (170).

Un interesante trabajo estudió la prevalencia de eventos traumáticos y trastornos psicológicos de carácter postraumático en un grupo de 440 estudiantes, encontrando que un 84% de los sujetos experimentaron, en al menos una ocasión, un trauma de suficiente intensidad como para causar un TEPT, mientras un tercio de ellos habían sufrido cuatro o más traumas. Los autores observaron que los sujetos que habían experimentado algún evento traumático padecían unos niveles superiores de depresión, ansiedad y sintomatología relacionada con el TEPT, siendo los síntomas más intensos en aquellos que experimentaron múltiples traumas. Entre los traumas que tuvieron un impacto psicológico particularmente negativo en los estudiantes, las experiencias sexuales no deseadas ocupaban un papel preponderante (171).

De acuerdo con estimaciones recientes, se puede afirmar que un 5% de los hombres, y una proporción que oscila entre el 10 y el 12% de las mujeres, sufrirán un TEPT en algún momento de sus vidas, aumentando esta proporción hasta un 60 a 80%

entre las víctimas de determinados traumas como la violación. Se estima también que, en un tercio al menos de todos los pacientes, el trastorno persiste durante muchos años, mientras que el 80% presentan otras enfermedades psiquiátricas concomitantes (172).

Un estudio muy reciente realizado sobre una amplia muestra de jóvenes alemanes (3.021 jóvenes con unas edades comprendidas entre los 14 y los 24 años), descubrió una prevalencia de TEPT del 1% en hombres y del 2.2% en mujeres, siendo esta prevalencia considerablemente más baja que la observada en estudios previos (realizados mayoritariamente en los Estados Unidos). Sin embargo, en cuanto a la probabilidad de sufrir un TEPT tras experimentar un trauma, a los factores de riesgo, y a la comorbilidad asociada, los resultados obtenidos fueron muy similares a los del resto de los estudios considerados (173).

Determinadas naciones, por su situación geoestratégica, parecen sufrir un mayor riesgo de exposición a la acción de múltiples traumas y al daño físico, como ocurre con la población de Israel. Un trabajo realizado sobre 983 estudiantes israelíes, descubrió un sorprendentemente bajo 67% de individuos expuestos al menos a un evento traumático, en la línea de los resultados obtenidos en otros trabajos reseñados con anterioridad. De los sujetos expuestos, un 6% fueron diagnosticados de TEPT. Los hombres presentaron un mayor riesgo de exposición al trauma, mientras que las mujeres mostraron un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Asimismo, las mujeres, los individuos que sufrieron algún daño físico, y aquellos que estuvieron expuestos a un solo tipo de trauma, fueron los que presentaron un mayor número de trastornos psicológicos (174).

Aparentemente, se podría considerar que el diagnóstico y tratamiento de una grave enfermedad podría constituir un evento traumático de tal magnitud que implicara un alto riesgo de padecer un TEPT. Sin embargo, un estudio realizado con 160 mujeres afectas de cáncer de mama demostró que sólo un 3% de ellas cumplían criterios diagnósticos de TEPT (en el intervalo de 4 a 12 meses tras el cumplimiento de su tratamiento médico), aunque los síntomas relacionados con este trastorno fueron comunes. De estos resultados se infiere que es necesario extremar la cautela ante la posibilidad de asumir el diagnóstico de este trastorno sólo en base a la sintomatología referida por los pacientes, puesto que a pesar de los considerables problemas

psicológicos que conlleva el diagnóstico de una grave enfermedad como el cáncer de mama, la probabilidad de sufrir un TEPT es baja (175).

Se ha documentado una prevalencia de TEPT del 42% en pacientes hospitalizados, que presentaban una comorbilidad asociada que incluía depresión y otros trastornos de ansiedad. El estudio se realizó con una muestra de 187 pacientes adolescentes, con una edad media de 15 años. Sorprendentemente, los autores pudieron comprobar también comorbilidad estadísticamente significativa entre el TEPT y el asma en estos pacientes ( $p= 0.05$ ) (176).

La mayoría de la bibliografía existente acerca de la incidencia de este trastorno, estudia grupos de población que han sufrido una de las tres grandes categorías de estresor mayor: conflictos bélicos, desastres naturales y hechos criminales o delictivos. Es interesante detenerse en cada una de estas categorías, a fin no sólo de profundizar en el conocimiento epidemiológico del TEPT, sino también de obtener una mejor aproximación histórica al mismo.

#### 6.1.3.1. *Conflictos bélicos*

En un estudio publicado en 1987, Helzer et al observaron una prevalencia de TEPT del 1% en la población general tras estudiar a 2.493 adultos, y del 6.3% en un subgrupo de veteranos excombatientes (177). El Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, *Centers for Disease Control*), estudió a 2.490 veteranos de la Guerra de Vietnam y 1.972 sujetos como grupo control, que presentaban similares niveles de educación, empleo, renta, estado civil y grado de satisfacción en las relaciones interpersonales. A pesar de estas similitudes, los veteranos excombatientes presentaban unos niveles más altos de depresión (4.5% versus 2.3%), ansiedad (4.9% versus 3.2%), y abuso del alcohol (13.7% versus 9.2%) que el grupo control. Asimismo, se pudo comprobar que la prevalencia de TEPT fue del 13% en los veteranos excombatientes a lo largo de su vida (178).

En 1990, Goldberg et al estudiaron a 715 parejas de gemelos monocigóticos, en las cuales un hermano de cada pareja realizó el servicio militar en el Sudeste Asiático

durante el transcurso de la Guerra de Vietnam, y el otro no. Aunque el estudio se realizó 15 años después de la guerra, los resultados demostraron una prevalencia del 16.8% en el grupo de excombatientes que estuvo en el Sudeste Asiático, por un 5% en el grupo de los hermanos que no estuvieron allí (179).

La reciente Guerra del Golfo (que tuvo lugar en 1991) ha dejado también, como otras grandes contiendas, un importante rastro de secuelas físicas y psicológicas, entre las cuales se encuentra ocupando un papel preponderante el TEPT. Muchos trabajos se han publicado desentrañando las claves de un trastorno que, definido por primera vez en los excombatientes de la Guerra de Vietnam, constituye ya una entidad psiquiátrica íntimamente ligada a los conflictos bélicos. En 1993, este trastorno se había identificado ya en un 5% de los veteranos de la Guerra del Golfo. En este mismo estudio, no se pudo encontrar una relación significativa entre la aparición de los síntomas del TEPT y variables como la edad, el sexo, el estado civil, la raza, el rango, la duración del despliegue o la división del ejército en la que se sirvió (180). No obstante, y aunque no se pudo comprobar una diferencia significativa en la prevalencia de la enfermedad según los sexos (en esta población concreta), sí se ha documentado que la anticipación del combate fue el estresor discriminante más significativo entre ambos sexos, produciendo en las mujeres un mayor desarrollo posterior de síntomas de índole psicológico (181).

Uno de los colectivos que más sufren en un conflicto bélico es el de los niños y adolescentes, población que en estos casos está llamada a padecer una alta morbilidad psiquiátrica. Entre los trabajos que siguen esta línea de investigación, se encuentra el realizado en 1989 con una muestra de 40 adolescentes camboyanos que emigraron a Estados Unidos tras la caída del régimen de Pol Pot (régimen dictatorial extremadamente abusivo y violento que gobernó Camboya entre los años 1975 y 1979). Con edades comprendidas entre los 8 y los 12 años, estos individuos sufrieron múltiples traumas que podemos denominar catastróficos, entre los que se encontraban la separación de sus familias, los trabajos forzados, la inanición, las humillaciones personales y el hecho de presenciar con frecuencia muertes y ejecuciones. El examen de estos adolescentes a los dos años y medio de abandonar Camboya demostró que el 50% de ellos presentaba criterios diagnósticos de TEPT. Asimismo, se pudo comprobar, en

---

un examen realizado tres años después, que el 29.6% de los individuos presentaba un curso variable de TEPT (182).

Un estudio semejante realizado sobre niños libaneses, víctimas también de eventos traumáticos catastróficos (principalmente bombardeos y muertes violentas de familiares), da cuenta de que sólo el 27.5% cumplían criterios diagnósticos de TEPT (183). La menor prevalencia observada en este trabajo, con respecto a la existente entre los niños camboyanos del estudio descrito con anterioridad, se debe probablemente a una combinación de múltiples factores, que abarca desde la distinta intensidad de unos estresores similares (en términos de grado de crueldad o violencia experimentada por los niños) hasta factores culturales y ambientales.

#### *6.1.3.2. Desastres naturales*

Es evidente que los desastres naturales conllevan habitualmente una elevada cifra de heridos y fallecidos, constituyendo por lo tanto unos estresores de primer orden para los supervivientes, un alto porcentaje de los cuales desarrollarán en algún momento de su vida un TEPT. En un estudio realizado sobre 116 supervivientes de un tornado, se comprobó que el 59.5% presentaban criterios diagnósticos de TEPT (184). Otro estudio similar, realizado con los supervivientes de una inundación, demostró que el 44.2% de ellos presentaba criterios de TEPT (185).

Pero no sólo sufren este trastorno las víctimas; también se ha demostrado una alta incidencia de la enfermedad en los trabajadores de los servicios de emergencia y rescate que intervienen en estas situaciones. El riesgo aumentado de sufrir un TEPT en este tipo de trabajadores, es debido en gran parte a la exposición a muertes violentas y a cadáveres (186,187,188). Entre los mecanismos que intervienen en el desarrollo de esta patología, se ha postulado el proceso de identificación con la muerte y sus familias como uno de los más importantes. Estos individuos refieren con frecuencia que este proceso de identificación les resulta particularmente estresante, debido a que experimentan sentimientos como: “esto me podría haber pasado a mí”, “podría haber sido mi esposo/a” o “podría haber sido un amigo mío” (187). La identificación, un mecanismo cognitivo habitualmente reconocido como atenuante de la ansiedad y el

---

estrés dentro del proceso de desarrollo de los niños, se puede convertir así en un mecanismo psicopatológico de primer orden, constituyendo, por sí mismo, un factor de riesgo para sufrir un TEPT (67).

Recientemente se ha demostrado que la incidencia de este trastorno aumenta, no sólo en los trabajadores de los servicios de emergencia y rescate, sino en cualquier profesión que requiera un contacto próximo con la muerte (189). Este es el caso, por ejemplo, de las tropas que intervinieron en la Guerra del Golfo y cuya misión fue la ominosa tarea del registro de los cadáveres. En una muestra de 24 de estos individuos se pudo comprobar que prácticamente la mitad de ellos cumplían criterios de TEPT, trastorno que se encontró fuertemente asociado con otras entidades psiquiátricas como la depresión o el abuso de sustancias tóxicas. Estos datos llevan a los autores del estudio a concluir que los individuos cuyo trabajo requiere estar en contacto con restos humanos sufren profundas alteraciones psicológicas, con una alta prevalencia del TEPT entre ellas (190,191).

#### *6.1.3.3. Hechos criminales o delictivos*

Se ha comprobado un incremento en la probabilidad de sufrir un TEPT en aquellos individuos que han sufrido algún tipo de hecho criminal o delictivo, algo lógico si tenemos en cuenta la indudable naturaleza traumática de éstos.

Un estudio realizado en 1987 entre 391 mujeres norteamericanas, demostró que el 75% de ellas habían sido víctimas de algún delito o crimen, entre las cuales un 27.8% había desarrollado un TEPT en algún momento de sus vidas. Como hecho significativo, es importante reseñar la alta incidencia de la enfermedad en las mujeres que habían sido víctimas de una violación, encontrándose que un 57.1% de ellas desarrollaron este trastorno. Asimismo también resulta llamativo que hasta un 28.2% de las mujeres que sufrieron un robo sin violencia en su domicilio, sufrieran también esta enfermedad (192).

Posteriormente se ha comprobado que el TEPT presenta una incidencia significativamente más alta entre mujeres traumatizadas que son víctimas de algún

delito con respecto a las que han sido expuestas a cualquier otro tipo de acontecimiento traumático (25.8% y 9.4% respectivamente). Adicionalmente, se ha demostrado también que los delitos que incluyen una amenaza directa para la vida o riesgo de lesiones físicas constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (170).

No cabe duda que los abusos sexuales son un estresor de primer orden, sufridos además de forma mayoritaria por mujeres. Se ha observado una altísima prevalencia del TEPT en las mujeres víctimas de este tipo de delitos, documentándose una proporción que oscila entre el 60 y el 80% de mujeres violadas que presentan criterios diagnósticos de TEPT (172,193). Por otra parte, un trabajo realizado entre mujeres excombatientes de la Guerra del Golfo demostró que este colectivo presentaba un mayor riesgo de sufrir la enfermedad si existía una historia previa de abusos sexuales y físicos (194).

El abuso sexual se produce también con cierta frecuencia en individuos jóvenes o de corta edad de ambos sexos, constituyendo por lo tanto un grave acontecimiento traumático en un momento en el cual el individuo se encuentra en pleno desarrollo de su psicosexualidad. En esta línea de investigación, encontramos un trabajo realizado con 31 niños, con una edad media de 8.4 años, que sufrieron abusos sexuales al menos en una ocasión. El abuso sexual fue definido como “tocamientos sexuales, con o sin el uso de la fuerza, practicados por alguien cinco o más años mayor que el niño”. El análisis de los resultados determinó que el 48.4% de estos niños presentaba criterios diagnósticos de TEPT en el momento del estudio. De ellos, el 75% sufrió abusos por parte de los padres naturales, el 67% por extraños, y el 25% por adultos de confianza. Es sorprendente que entre los que fueron víctimas de abusos por parte de otros niños de mayor edad, no se encontrara ningún caso que presentara criterios de TEPT (195).

Los trastornos psiquiátricos como el TEPT y la depresión mayor están significativamente asociados a la violencia doméstica, aumentando su incidencia entre las personas que la han sufrido (35.3% y 48.2% respectivamente) con respecto a un grupo control (2.6% y 11.4% respectivamente). Asimismo, los pacientes que, además de violencia doméstica, padecen cualquiera de estas dos enfermedades psiquiátricas, sufren unos niveles más altos de violencia y presentan más tentativas de suicidio (196).

#### **6.1.4. Curso evolutivo**

Se pueden diferenciar tres estadios evolutivos en el devenir del TEPT: un primer estadio que constituye una respuesta inicial de estrés agudo tras el suceso traumático, en las primeras 4 a 6 semanas; un segundo estadio caracterizado por vivencias de indefensión y pérdida de control, hiperactivación autonómica, reexperimentación del trauma y síntomas de carácter somático; y, finalmente, un tercer estadio caracterizado por síntomas negativos como inhibición, aislamiento social, incapacidad o desmotivación (197).

En un estudio realizado con veteranos excombatientes de la Guerra del Golfo, se demostró que los síntomas de TEPT se incrementaron globalmente a los 2 años del regreso de Oriente Próximo, con respecto a los objetivados al mes y a los 6 meses, siendo los síntomas de hiperactivación más severos en todas las etapas que los de reexperimentación o evitación. La relación estadística observada entre la exposición al combate y los síntomas de TEPT a los 2 años, y no antes, sugiere que puede transcurrir un tiempo antes de que las consecuencias psicológicas de la exposición a un evento traumático se hagan evidentes. También se pudo observar que el grado de exposición traumática puede ser un dato importante de cara a predecir el posterior desarrollo de los síntomas (198).

Los pacientes que padecen un TEPT desarrollan una mayor vulnerabilidad ante los sucesos traumáticos, con un riesgo más alto de sufrir de nuevo la enfermedad ante nuevas exposiciones; enfermedad que, además, se caracterizará por una mayor gravedad desde el punto de vista psicopatológico. Los pacientes que sufren un nuevo episodio de TEPT experimentan un mayor número de vivencias de carácter intrusivo y un deterioro más acusado de su capacidad de adaptación al entorno, presentando más aislamiento social, hostilidad, sentimientos de culpa y percepción de amenaza (199).

### 6.1.5. El modelo de Horowitz

Horowitz estudió las formas normales y patológicas de reaccionar al estrés. Para este autor, en los síndromes de respuesta al estrés se da un fenómeno común: la recurrencia con carácter intrusivo de imágenes, ideas y sentimientos de una experiencia traumática previa que, a nivel fenomenológico, se pueden presentar como ilusiones, alucinaciones, pesadillas, *flashbacks*, distorsiones de la imagen corporal, etc. El intento, habitualmente infructuoso, de eliminar los recuerdos de la experiencia traumática, da lugar a la aparición de otros síntomas, llamados de evitación. Estos dos fenómenos (la intrusión y la evitación) aparecen en la “Escala de Impacto de un Acontecimiento” de Horowitz, en la cual los sujetos valoran el impacto de un acontecimiento traumático o estresante en una escala de quince elementos, siete de los cuales representan episodios de intrusión, y los ocho restantes representan síntomas de evitación o embotamiento (74). Esta escala presenta una buena precisión diagnóstica y una excelente sensibilidad.

Para Horowitz, tras un acontecimiento traumático altamente estresante, se produce de forma espontánea una “tendencia a la conclusión” (*completion tendency*), caracterizada porque el sujeto realiza una elaboración completa de la experiencia traumática, tras pasar por varias fases en que se experimentan fenómenos de negación e intrusión. Por el contrario, cuando la respuesta a este acontecimiento estresante es patológica, no se produce una correcta elaboración de la experiencia traumática; los síntomas de intrusión son muy intensos desde el punto de vista cuantitativo, y se produce una evitación masiva con pérdida de control que dará lugar finalmente a síntomas de carácter psicossomático, trastornos de personalidad, etc. La psicoterapia debe ir encaminada a conseguir que el individuo complete la elaboración y la conclusión del trauma vivido.

## 6.2. ALTERACIONES NEUROHORMONALES

### 6.2.1. Catecolaminas

Muchos han sido los investigadores que a principios del siglo XX mostraron interés en el estudio de las reacciones fisiológicas y biológicas experimentadas ante situaciones amenazantes o con riesgo para la integridad física. La cuestión principal que se planteaba ya entonces era la siguiente: ¿cómo se defiende el cuerpo y la psique ante el peligro y cuál es la causa de que las personas enfermen?.

Los síntomas observados en el TEPT sugirieron a algunos investigadores la existencia de un estado de activación permanente del sistema nervioso autónomo (SNA), motivo por el cual los trabajos iniciales que estudiaron la fisiopatología de este trastorno, centraron sus esfuerzos en demostrar la implicación de este sistema en la aparición y ulterior desarrollo de la enfermedad.

El SNA inerva el músculo liso vascular y visceral, las glándulas exocrinas y endocrinas, y determinadas células parenquimatosas. Este sistema es el encargado de regular la presión arterial, el flujo sanguíneo y la perfusión tisular, el volumen y composición del líquido extracelular, procesos metabólicos, las glándulas sudoríparas y el músculo liso visceral. Las funciones centrales en el hipotálamo regulan la ingesta de alimentos (hambre y saciedad), la temperatura, la sed y los ritmos circadianos.

El SNA está dividido anatómica y funcionalmente en dos componentes, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, estando localizadas las neuronas preganglionares del simpático en el asta intermediolateral de la médula espinal (desde C8 hasta L1), y las del parasimpático en el tronco cerebral y médula sacra. La acetilcolina es el neurotransmisor de las neuronas preganglionares de ambas ramas del SNA y de las neuronas parasimpáticas posganglionares, así como de las neuronas simpáticas posganglionares que inervan a las glándulas sudoríparas. La NA es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares en general. La adrenalina se forma por la *N*-metilación de NA en la médula suprarrenal, siendo liberada a la circulación bajo la regulación colinérgica del sistema nervioso simpático. Los

---

principales metabolitos de las catecolaminas son el ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico (de NA y adrenalina), y el ácido homovanílico (de la dopamina).

Las respuestas a la activación simpática y parasimpática son con frecuencia antagónicas, lo que se demuestra, por ejemplo, en sus efectos contrarios sobre la frecuencia cardíaca y la motilidad intestinal. Estas funciones antagónicas son el reflejo de interacciones altamente coordinadas en el interior del SNC.

De principios de siglo datan trabajos que estudian el papel desempeñado por la adrenalina en situaciones de peligro para la integridad física o la vida. Se pudo demostrar que esta sustancia, ante circunstancias que suponen un grave peligro o amenaza, detiene temporalmente la función intestinal para facilitar otras tareas más importantes, como el mantenimiento de la tensión muscular y la actividad cerebral, funciones requeridas e imprescindibles para poner en marcha los mecanismos de escape y defensa. Cannon definió, ya entonces, los principios de lucha y escape, en un sentido tanto fisiológico como psicológico, como una reacción del individuo ante un peligro inminente. En este contexto, el principio de *homeostasis* se define como el mantenimiento de un equilibrio constante en el organismo a pesar de las continuas influencias externas y amenazas (200).

Selye añadió el concepto de *heterostasis*, que indicaba la existencia de un área entre el “mantenimiento de un equilibrio normal” y la “ruptura física y mental”. Es en esta área donde se libra la “batalla” contra el factor amenazante, siendo esta situación la causante del estrés, y convirtiendo a la persona que lo sufre en “estresada” (201).

Estos conceptos, que provienen de la fisiología, son fundamentales para la comprensión del TEPT. Las reacciones fisiológicas que se producen ante un estímulo amenazante incluyen el aumento de la percepción, el incremento de la tensión muscular o el aceleramiento de la frecuencia cardíaca, siendo percibidas por el individuo como una sensación de miedo en un contexto de hipervigilancia y ansiedad. Estos síntomas conllevan algunas características o rasgos más duraderos, como son un aumento de la excitación, problemas para dormir, irritabilidad, dificultades para la concentración y sobresaltos continuos. El individuo que padece un TEPT parece permanecer

“movilizado” en un estado continuo de *heterostasis*, incluso cuando el peligro externo ya ha desaparecido (201). Esta es la razón de que este trastorno haya sido descrito como una “fisio-neurosis”, constituyendo una entidad que es algo más que una reacción psíquica, adecuada o inadecuada, ante una experiencia traumática; este trastorno lleva implícitos mecanismos de reacción física y fisiológica que perduran en el tiempo.

Múltiples estudios han postulado que el estado de *heterostasis* está probablemente mantenido por el eje neuroendocrino, que incluye la corteza cerebral (que registra las experiencias psíquicas), el hipotálamo y la hipófisis (que estimulan o limitan la producción de ciertas hormonas en el organismo) (202). Algunos investigadores sugirieron que el sistema nervioso podía, tras experimentar un trauma, permanecer en un estado de sensibilidad exacerbada ante un trauma posterior. Este hecho sería la consecuencia de una hiperactividad de estructuras troncoencefálicas, principalmente el *locus coeruleus*, que reaccionarían de forma exagerada ante estímulos pequeños debido a un control inhibitorio cortical defectuoso (203). Estas investigaciones plantearon inmediatamente la cuestión acerca de si la hipersensibilidad demostrada en estos pacientes es verdaderamente el resultado de la experimentación de algún evento traumático, o bien tal hipersensibilidad está latente en el individuo, puesto que no todo el mundo desarrolla un TEPT en el periodo subsiguiente a un trauma por terrorífico o peligroso que éste sea.

Van der Kolk et al, cuyos estudios se basaron en la observación de animales sometidos a un shock del que no podían escapar, describieron el importante papel del *locus coeruleus* en la respuesta de estrés, dado el control jerárquico que ejerce sobre el SNA. Esto es así debido a que es considerado el centro primario de la inervación noradrenérgica del sistema límbico del cerebro, corteza cerebral, cerebelo e hipotálamo. La conexión del *locus coeruleus* con el hipocampo, la amígdala y la corteza temporal, se cree que da lugar a un “análogo neurofisiológico de la memoria”. De hecho, la potenciación a largo plazo de estas vías de conexión, es considerada como la posible causa no sólo de los *flashbacks* característicos del TEPT, sino también de las peculiares características de las “pesadillas traumáticas” que padecen estos pacientes, que se muestran muy reales y coherentes en contraposición a la cualidad onírica de los sueños y pesadillas normales, de contenidos más vagos e inconexos (202,204).

Van der Kolk et al sugieren que los síntomas clínicos de hiperactividad son secundarios a un estado de “hipersensibilidad adrenérgica” crónica. Más aún, afirman que la similitud observada entre los síntomas de TEPT y la situación de retirada o abandono de opiáceos exógenos permite pensar que algunos pacientes se convierten en “adictos al estrés”, en orden al mantenimiento de unos niveles anormalmente altos de opiáceos endógenos. La hiperactividad del *locus coeruleus*, concluyen, podría estar reforzada o exaltada por las fluctuaciones en los niveles de opiáceos endógenos que se producen en respuesta a situaciones de re-exposición al trauma (204). La reciprocidad existente entre el SNC, el SNA y el sistema opioide endógeno, el cual se tratará más adelante, es altamente relevante en la determinación de inhibiciones o excitaciones específicas en diferentes partes del sistema nervioso.

Se ha demostrado, mediante la observación de una elevación en los niveles de NA y adrenalina, que el estrés traumático produce una activación del sistema simpático adrenal en sujetos completamente normales (205). Es sabido también que la noradrenalina (NA) es una hormona que juega un importante papel no sólo en condiciones de alerta ante situaciones amenazantes externas, sino también en la consolidación de la memoria (38).

En los sujetos que padecen un TEPT y, por lo tanto, sufren un estrés crónico incontrolable, se observa una activación también crónica del sistema nervioso simpático, que se refleja en los niveles elevados de catecolaminas circulantes. Se ha podido comprobar un incremento en los niveles de NA y adrenalina en la orina de 24 horas de estos enfermos (40), incremento que parece mostrar también una correlación positiva tanto con la duración del trauma como con la severidad de los síntomas (206). Asimismo, también se ha podido demostrar un aumento en las concentraciones de NA, dopamina y ácido homovanílico en plasma pobre en plaquetas de pacientes con TEPT (207).

La mayoría de los trabajos consultados no refieren diferencias significativas en la activación del sistema simpático entre pacientes de TEPT de ambos sexos. Sin embargo, un estudio reciente demuestra una elevada concentración de adrenalina y NA en la orina de pacientes varones con TEPT que habían sufrido un accidente de tráfico,

mientras que no pudo demostrar lo mismo en las mujeres con TEPT que habían sufrido el mismo tipo de trauma. Esto indica que, si bien existen múltiples trabajos que estudian las alteraciones neurohormonales asociadas a esta enfermedad, también es verdad que la inmensa generalidad de ellos utilizan como población de estudio varones excombatientes que la han desarrollado en relación con experiencias de combate. Esta situación hace deseable ampliar el número de investigaciones en poblaciones de mujeres traumatizadas, lo que permitiría confirmar la existencia de una diferencia significativa en el comportamiento neurohormonal de ambos géneros (208).

Las catecolaminas ejercen sus efectos sobre dos tipos de receptores, llamados alfa y beta, existiendo subtipos de ambos con distintas funciones. El receptor alfa-2 estimula la agregación plaquetaria e interviene en la inhibición presináptica de la liberación de NA por los nervios adrenérgicos, siendo otras de sus funciones la inhibición de la liberación de acetilcolina por los nervios colinérgicos, de la lipólisis (en los adipocitos) y de la secreción de insulina.

Los receptores alfa-2 presinápticos son autorreceptores que actúan en el *locus coeruleus* regulando la descarga noradrenérgica. A pesar de la inaccesibilidad de este centro nervioso, los receptores alfa-2 adrenérgicos han podido ser estudiados por encontrarse también en la membrana plaquetaria. Los estudios realizados en 1987 por Perry et al demostraron, en los receptores plaquetarios alfa-2 adrenérgicos, una reducción significativa del número de lugares de unión con el neurotransmisor (*loci*), una reducción de los *loci* de alta afinidad y un aumento en la relación *loci* de baja afinidad/*loci* de alta afinidad. Este hallazgo se ha interpretado como una reducción de la sensibilidad de los receptores alfa-2 adrenérgicos del *locus coeruleus* y, por lo tanto, una reducción de la capacidad de éstos para inhibir la descarga noradrenérgica de dicho núcleo (41). Estos resultados parecen demostrar una probable respuesta adaptativa a la exposición crónica a elevados niveles de catecolaminas circulantes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que esta anomalía encontrada en la regulación y fisiología de los receptores pudiera constituir la causa primera del TEPT.

Otros trabajos que estudian las alteraciones de las catecolaminas circulantes en el TEPT, se basan en los efectos que produce un antagonista de los receptores alfa-2-

adrenérgicos, como la yohimbina, cuando se administra a estos pacientes. Esta sustancia, conocida por su efecto estimulador del sistema nervioso noradrenérgico, produce en pacientes con TEPT una exacerbación de los síntomas específicos del trastorno y una exagerada respuesta noradrenérgica (que se puede observar en la intensa activación fisiológica, conductual y cardiovascular), pudiendo precipitar ataques de pánico o *flashbacks* del episodio traumático (42,209).

Dentro del ámbito del estudio de las alteraciones de las catecolaminas en los trastornos afectivos, algunos trabajos centraron sus esfuerzos en investigar las posibles anormalidades del adenosín 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC), mediado por los receptores beta adrenérgicos, en pacientes deprimidos. Estos receptores, que debido a la inaccesibilidad del tejido cerebral fueron estudiados en linfocitos circulantes, presentaban una menor sensibilidad en la respuesta a isoproterenol con respecto a la observada en sujetos normales, demostrada por los menores niveles de AMPC observados en los linfocitos de pacientes deprimidos tras el estímulo con esta sustancia (210). En este contexto, fue cuestión de tiempo que se iniciaran estudios semejantes en pacientes con TEPT, llevados a cabo de forma pionera por Lerer et al. Estos autores llegan a la conclusión de que existe una baja señal de transducción del AMPC en linfocitos intactos y en la membrana plaquetaria de pacientes con TEPT, así como una reducción en la actividad de la adenilato ciclasa observada en preparaciones de membrana plaquetaria. Tras obtener los resultados descritos, los autores infieren que en el TEPT se produce un déficit funcional de AMPC similar al observado en pacientes deprimidos, e incluso sugieren que la reducción en la señal de transducción del AMPC podría considerarse un marcador biológico para el TEPT. En base a estos hallazgos, es razonable plantearse la hipótesis de que este trastorno puede compartir una predisposición biológica común con los trastornos afectivos (211).

La importancia fisiopatológica de las alteraciones neurohormonales descritas anteriormente, puede incluso ir más allá de la pura sintomatología o de la utilidad de su consideración como marcadores biológicos. Recientes investigaciones han sugerido que el TEPT podría asociarse a daño endotelial en arterias e incluso a enfermedad coronaria, dado que estos pacientes tienen altos niveles circulantes de catecolaminas y otros agentes neuroendocrinos bioactivos, que están implicados en el daño arterial. Se ha

demostrado una asociación entre el TEPT y anomalías cardíacas, concretamente fallos de la conducción auriculoventricular e infartos, lo que evidencia la necesidad de una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes para prevenir futuros eventos cardíacos (212). Hay que señalar que este estudio se limitó a varones veteranos excombatientes, no disponiendo en el momento actual de trabajos que hayan continuado esta línea de investigación con pacientes pertenecientes a otros grupos de población.

Aunque alejado del objetivo concreto de este trabajo, se obtuvieron valores de catecolaminas libres totales, adrenalina, NA, dopamina y ácido vanilmandélico en orina de 24 horas de los sujetos que participaron en el presente estudio (*Tablas 14a y 14b*). A pesar de que no fue posible obtener muestras de todos ellos por diversas motivos, es interesante detenerse un momento en el análisis de los resultados obtenidos (*Tabla 14c*).

Grupo control	AVM	CT	A	NA	DA
AFC	4,5	52	4	49	180
MCLM					
TRP	3,5	22	4	18	150
MRYY	3,4	30	3	28	173
EPS	1,7	30	5	24	143
LRR	5,4	47	3	44	256
JFPG	4,8	29	4	25	186
JBM	4,3	55	8	47	314
AAL	2,5	31	3	29	141
MMFG					
ILV					
MAA					
n	8	8	8	8	8
media	3,8	37	4,25	33	192,9
DS	1,23	12,38	1,67	11,86	61,27

**Tabla 14a. Resultados de catecolaminas y ácido vanilmandélico en orina de 24 h. en el grupo control [DS: desviación estándar].**

CODIGOS DE LOS PARAMETROS Y UNIDADES DE MEDIDA		
AVM	Acido vanilmandélico	mg/l
CT	Catecolaminas libres totales	µg/l
A	Adrenalina	µg/l
NA	Noradrenalina	µg/l
DA	Dopamina	µg/l

Como se puede comprobar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en ambos grupos, y sí una gran dispersión de los datos, reflejando los distintos grados de disfunción encontrados en los pacientes.

Grupo TEPT	AVM	CT	A	NA	DA
AADS					
AGM	3,2	22	3	19	160
MNFC	2	30	4	26	213
MOAF	2,2	15	1	13	78
FJLR	4,8	26	4	22	287
CCP	3,5	29	6	23	129
EGA	4,9	42	4	38	208
ESD	4,1	17	2	15	135
MPG	9,2	56	13	43	217
TNG					
CHP					
MDMM	3,7	64	12	53	187
IRC					
IZC	4,4	27	1	25	155
JMBC	6,4	48	4	44	322
EOH	7,7	32	5	27	203
RPG	2,7	13	2	11	141
MCA	4,6	44	4	40	180
MBG	2,1	36	4	32	247
FOM	2,8	46	20	26	226
CMC	3,7	13	1	12	327
MMML	2,4	14	2	12	174
KG	4,1	25	2	23	45
MMB (*)	3,8	22	4	18	179
FDP (*)	3,6	34	4	30	224
ETB	4,3	59	8	51	191
EPC	3,3	16	2	14	138
MGM	3	56	5	51	229
IGDT					
MJGL					
n	22	22	22	22	22
media	4,05	33,2	5	28,2	190,5
DS	1,79	16,37	4,63	13,8	69,46

**Tabla 14b. Resultados de catecolaminas y ácido vanilmandélico en orina de 24 h. en el grupo de TEPT [DS: desviación estándar; (\*): pacientes eliminados debido a sufrir un hipotiroidismo primario].**

	AVM	CT	A	NA	DA
<b>Cociente casos/controles</b>	1,07	0,9	1,18	0,85	0,99
<b>Grado de significación (p)</b>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

**Tabla 14c. Estudio comparativo de los resultados obtenidos entre el grupo de TEPT y el grupo control.**

Valorando la media o valor central de los parámetros estudiados encontramos, en los pacientes con TEPT, un mayor tono metabólico del sistema simpático (reflejado en las cifras de AVM) junto a unas cifras de catecolaminas urinarias totales reducidas (cifras de CT). Estudiando cada una de las catecolaminas por separado, se observa en estos pacientes un tono noradrenérgico disminuido, con adrenalina ligeramente aumentada y cifras muy semejantes de DA en la orina con respecto al grupo control. Estos resultados reflejan una alteración de la función simpática en los pacientes con TEPT, observando un aumento del metabolito final de las catecolaminas, el AVM, y

---

una disminución de las catecolaminas urinarias, en posible relación con un mayor catabolismo de las circulantes. Estos resultados, que no coinciden en su totalidad con los obtenidos en la generalidad de los estudios consultados, pueden estar relacionados con la existencia de un aumento de la actividad de los enzimas implicados en el metabolismo aminérgico, aunque su significado concreto permanece oculto. Es importante considerar el pequeño tamaño de las muestras y su heterogeneidad, factores que limitan en gran medida el significado clínico de los hallazgos encontrados.

### **6.2.2. Cortisol**

El cortisol es un glucocorticoide cuya biosíntesis tiene lugar en la capa fasciculada de la corteza de las glándulas suprarrenales, siendo liberado en respuesta a situaciones de estrés. Su secreción está regulada por la ACTH, producida en la hipófisis y a su vez dependiente del CRF (factor liberador de corticotropina), que procede del hipotálamo.

Mientras que el estrés agudo produce una activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HAA) y, por lo tanto, un aumento en los niveles sanguíneos de cortisol, se sabe que las situaciones de estrés mantenido en el tiempo cursan por el contrario con niveles bajos de cortisol, como se ha podido comprobar en pacientes con TEPT (44,47).

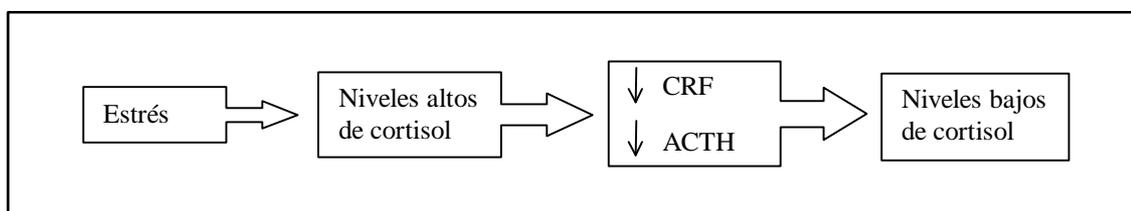
Los individuos que padecen este trastorno, muestran una excreción disminuida de cortisol en orina de 24 horas en comparación con la observada en sujetos normales (213), y con la observada en otro tipo de pacientes psiquiátricos (5,6). Asimismo, se ha comprobado, en estos pacientes, un incremento en la concentración de receptores de glucocorticoides en linfocitos, y una hipersupresión de la liberación de cortisol en respuesta al test de supresión con dexametasona (44,47).

Se ha postulado la hipótesis de que estos niveles bajos de cortisol pueden estar en relación con mecanismos psicológicos de defensa utilizados por los pacientes con TEPT, que pueden tener un efecto inhibitorio sobre el sistema HHA. Algunos autores encuentran unos niveles menores de cortisol urinario libre en estos pacientes con

respecto a los observados en pacientes que sufren un trastorno maníaco, depresión mayor o esquizofrenia indiferenciada. Sin embargo, observaron unos niveles similares a los presentados por pacientes que sufren esquizofrenia paranoide. Sus hallazgos sugieren la utilización de unos mecanismos psicológicos de defensa similares en el TEPT y en la esquizofrenia paranoide, así como una relación entre los síntomas de “entumecimiento y distanciamiento” afectivo con una menor actividad adrenocortical relativa (5).

Otra hipótesis plantea que el estrés crónico podría producir una adaptación fisiológica en forma de un aumento de la sensibilidad del mecanismo de “retroalimentación” negativo a nivel del hipotálamo o de la hipófisis, que conduciría a una disminución de la síntesis y liberación de CRF o ACTH con el resultado final de un descenso en los niveles sanguíneos de cortisol (213) (*Figura 18*). Esta última teoría viene también avalada por el descubrimiento, en estos pacientes, de un aumento tanto en el número como en la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides (6, 214).

Se ha demostrado que la existencia de unos niveles bajos de cortisol en individuos que sufren un acontecimiento traumático, puede predisponer al desarrollo ulterior de un TEPT (48,49). Este hecho parece indicar que una respuesta inadecuada del cortisol ante una situación estresante podría impedir la adecuada integración psíquica de la experiencia traumática, con el consiguiente riesgo de desarrollar un TEPT.



**Figura 18. Hipofunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.**

En el caso de los pacientes incluidos en el presente estudio, se observó un cortisol sérico conservado en los sujetos con TEPT con respecto al grupo control e, incluso, un leve aumento de los niveles en el caso de los primeros, aunque carente de significación estadística (*Tabla 15*). El estudio presenta varias limitaciones, siendo

probablemente la más importante de ellas el pequeño tamaño de las muestras que, junto a la gran dispersión de los valores obtenidos, determina su escaso significado clínico como ya ocurriera con los resultados de catecolaminas en orina.

Grupo control	CORT	Grupo TEPT	CORT
AFC	15,4	AADS	12,3
MCLM		AGM	9,6
TRP	11,5	MNFC	21,6
MRYY	23,5	MOAF	13,2
EPS	20	FJLR	21,8
LRR	13,7	CCP	16,3
JFPG	18,9	EGA	15,1
JBM	13,3	ESD	24
AAL	18,4	MPG	23,3
MMFG		TNG	13,1
ILV		CHP	
MAA		MDMM	21
n	8	IRC	22
media	16,8	IZC	14,5
DS	4,04	JMBC	20,2
		EOH	13,1
		RPG	11,5
		MCA	32
		MBG	23
		FOM	30
		CMC	13,6
		MMML	13,2
		KG	23
		MMB (*)	24
		FDP (*)	14
		ETB	18,7
		EPC	4,5
		MGM	14,4
		IGDT	
		MJGL	
		n	25
		media	17,8
		DS	5,18

	CORT
<b>Cociente casos/controles</b>	1,06
<b>Grado de significación (p)</b>	>0,05

**Tabla 15. Resultados de cortisol sérico (en mg/dl) y estudio comparativo entre el grupo de TEPT y el control. [DS: desviación estándar; (\*): pacientes eliminados debido a sufrir un hipotiroidismo primario].**

### 6.2.3. Serotonina

Algunos estudios realizados con modelos animales sugieren que las anomalías en el funcionamiento del sistema serotoninérgico pueden jugar un papel relevante en la fisiopatología del TEPT (50). En este contexto, se ha comprobado que una adaptación exitosa al estrés en animales se asocia con un incremento de la función serotoninérgica central (215).

Las conductas impulsivas, hostiles y agresivas se han correlacionado con alteraciones documentadas de este sistema (51,54). Este tipo de conductas parecen obedecer no sólo a una base genética, sino también a la influencia de factores ambientales, como lo demuestra la asociación con la existencia previa de traumas infantiles (55-57).

Parece existir en el cerebro un sistema de inhibición conductual que interviene en el control de ciertas conductas inapropiadas que se pueden producir en respuesta a situaciones estresantes. En este sistema, la serotonina ejercería un papel mediador, interviniendo en el proceso que conduce a una respuesta apropiada a dichas situaciones, huyendo por lo tanto de reacciones innecesarias a estímulos internos que sean irrelevantes para las demandas requeridas (50,52). La disfunción serotoninérgica producida por el estrés conduciría a un deterioro de la función de este sistema que puede relacionarse con los problemas conductuales que se observan en el TEPT, entre los que encontramos: impulsividad desahogada, estallidos de agresividad, representación convulsiva de ciertos patrones de conducta relacionados con el trauma y una aparente incapacidad para aprender de los errores cometidos en el pasado.

Recientemente, se ha observado una disminución significativa en los niveles sanguíneos de serotonina en enfermos de TEPT con respecto a sujetos sanos (207). Por otra parte, se ha podido demostrar también una disfunción serotoninérgica central en este trastorno, mediante la constatación de una deficiente respuesta de la prolactina a la d-fenfluramina, un agente serotoninérgico que actúa a nivel central liberando serotonina e inhibiendo su recaptación (216).

Como consecuencia de los trabajos en este campo, fue cuestión de tiempo que se iniciaran investigaciones con agentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en estos pacientes, demostrando su efectividad en el tratamiento de los síntomas depresivos secundarios y los fenómenos de intrusividad que acompañan a este trastorno (53).

El análisis de los resultados obtenidos en los individuos que han sido objeto del presente trabajo, muestra que los pacientes con TEPT presentan un nivel medio del

metabolito de la serotonina en orina de 24 h., el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), superior en un 22,1% al observado en el grupo control, con un grado de significación estadística inferior a 0,05. Sin embargo, estos resultados pueden verse afectados por el tratamiento concomitante con ISRS, de elección en esta patología, que se inició con anterioridad a la realización del estudio analítico. No obstante, no se puede descartar que los hallazgos encontrados se deban, aun en parte, a un aumento del tono metabólico serotoninérgico (*Tabla 16*).

Grupo control	5-HIAA	Grupo TEPT	5-HIAA
AFC	2,9	AADS	
MCLM		AGM	6,4
TRP	4,6	MNFC	2,8
MRYY	4	MOAF	3,6
EPS	3,1	FJLR	2,2
LRR	2,9	CCP	4,1
JFPG		EGA	5,5
JBM	4,9	ESD	7,5
AAL		MPG	6,9
MMFG		TNG	
ILV		CHP	
MAA		MDMM	4,7
n	6	IRC	
media	3,7	IZC	3,2
DS	0,89	JMBC	3,6
		EOH	10,8
		RPG	3,4
		MCA	6,9
		MBG	4,2
		FOM	4,4
		CMC	
		MMML	4
		KG	8,3
		MMB (*)	3
		FDP (*)	2,2
		ETB	6,2
		EPC	1,7
		MGM	3,7
		IGDT	
		MJGL	
		n	23
		media	4,75
		DS	2,24

	5-HIAA
<b>Cociente casos/controles</b>	1,28
<b>Grado de significación (p)</b>	0,049

**Tabla 16. Resultados de ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 h. (en mg/l) y estudio comparativo entre el grupo de TEPT y el control. [DS: desviación estándar; (\*): pacientes eliminados debido a sufrir un hipotiroidismo primario].**

Es probable, por tanto, que estos hallazgos sean el resultado del tratamiento con ISRS, lo que invalidaría los resultados obtenidos. No obstante, parece evidente que nos encontramos ante un aumento del catabolismo de la serotonina periférica, que puede provenir tanto de la respuesta a un aumento de sus niveles sanguíneos, como de una anómala hiperfunción de los enzimas que intervienen en su catabolismo, dado que éstos

---

muestran una acción similar a los implicados en el sistema simpático. Por tanto, se desconoce el origen concreto de la anomalía detectada, así como el grado de funcionalidad del sistema serotoninérgico central en los pacientes estudiados, por lo que el significado clínico de estos hallazgos es, cuando menos, dudoso.

#### **6.2.4. Sistema opioide**

Entre las respuestas al estrés que se han observado en animales de experimentación se encuentra la analgesia, mediada por opioides endógenos en el SNC e independiente de la secreción hormonal periférica (217). Posteriormente, se observó que veteranos de la Guerra de Vietnam diagnosticados de TEPT presentaban, tras visualizar vídeos de guerra, una mayor tolerancia al dolor que un grupo de sujetos control. Este efecto analgésico, además, se comprobó que resultaba anulado con la administración a los pacientes de naloxona, un antagonista opiáceo (218). Estos hallazgos sugieren que existe una hipersensibilidad del sistema opioide endógeno en el SNC de los pacientes con TEPT, produciéndose probablemente una liberación fásica de sustancias opioides en respuesta a estímulos que rememoran el acontecimiento traumático sufrido por estos pacientes. En esta línea de investigación, un estudio reciente ha confirmado la exagerada respuesta del sistema opioide endógeno al estrés en estos pacientes, al observar una elevación significativa de los niveles de beta-endorfina plasmática en respuesta a un ejercicio físico máximo en pacientes que sufren un TEPT, con respecto a un grupo control (59).

Se sabe que las sustancias opioides están ampliamente extendidas por el sistema nervioso, con diferentes concentraciones regionales que probablemente se correspondan con diferentes funciones. Las encefalinas se encuentran de forma selectiva en la materia gris de la médula espinal dorsal (interviniendo en los receptores del dolor), en el *locus coeruleus* del tronco cerebral (donde se modifica la conducta), en el hipotálamo (que regula la función hipofisaria) y en el sistema límbico (íntimamente relacionado con la memoria y las emociones). Las beta-endorfinas se localizan fundamentalmente en el lóbulo intermedio de la glándula hipofisaria, aunque también se encuentran en una concentración menor en el hipotálamo y en la hipófisis anterior. Asimismo, se sabe que

---

la mayor concentración de encefalinas y endorfinas se encuentra en la región de la amígdala (219).

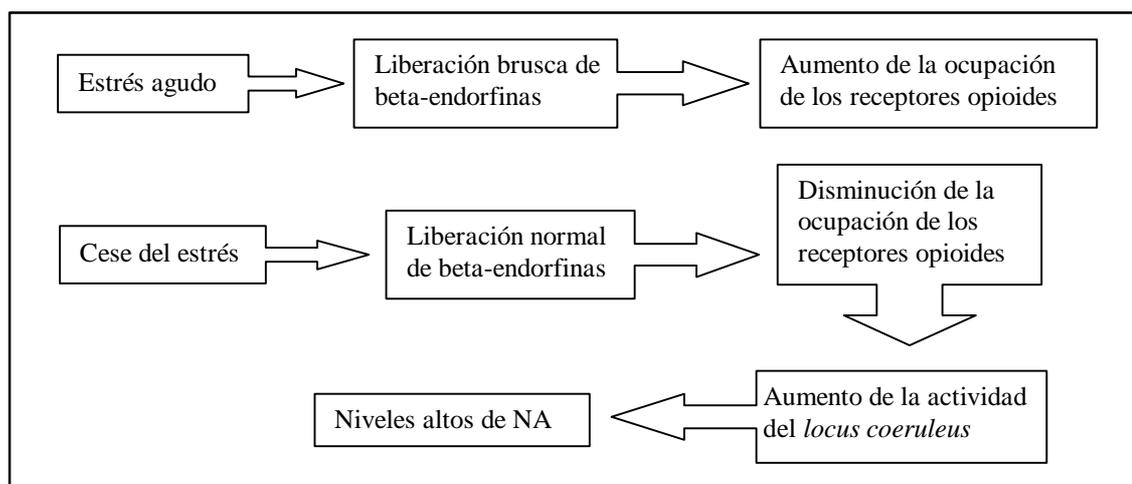
Se tiene conocimiento desde hace tiempo de la acción selectiva de las sustancias opioides sobre distintas zonas del organismo, con el fin de prepararlo para situaciones de lucha o riesgo. Por lo tanto, es probable que también nos encontremos con la misma capacidad selectiva en el SNC, minimizando la respuesta afectiva (en particular el dolor), mientras incrementa la vigilancia.

Ha sido estudiada la intervención de estas sustancias en múltiples situaciones. Por ejemplo, se conoce desde hace mucho tiempo su papel en el alivio del dolor que produce la acupuntura (220) y los placebos (221), y se ha demostrado una reducción en la tolerancia al dolor en atletas experimentados tras la administración de naloxona (222). También se sabe que la administración intratecal de beta-endorfina produce un duradero efecto analgésico en pacientes que sufren dolor intratable de origen neoplásico, como pudo comprobar Rose (223). Este autor sugiere también un posible papel de los opioides endógenos en la euforia concomitante a la analgesia inducida por el estrés, como ocurre ante una situación de alerta o combate.

Como ya ha sido comentado en un capítulo previo, existe una reciprocidad entre el SNC, el SNA y el sistema opioide endógeno, que interviene en la inhibición o excitación específica de distintas zonas del sistema nervioso. En este contexto, se considera probable que las conexiones existentes entre el *locus coeruleus* (centro primario de inervación noradrenérgica) y la amígdala, puedan intervenir en el papel que parece jugar esta última cuando el individuo se enfrenta a situaciones de miedo o agresión, así como en el control emocional general (219). Es probable incluso que estas conexiones tengan algo que ver con la alteración de la sensibilidad emocional y las reacciones de ira que se asocian comúnmente con el TEPT (202).

Se ha postulado la hipótesis de que el estrés agudo produce una importante liberación de beta-endorfinas que, una vez que el estímulo cesa, vuelven a un ritmo normal de liberación, dando lugar finalmente a una brusca deficiencia funcional de opioides endógenos. Esto se sospecha a raíz de la similitud observada entre los síntomas

de TEPT y los producidos cuando se detiene bruscamente el consumo de sustancias opiáceas exógenas, lo que da a entender que los pacientes que padecen este trastorno pueden convertirse en “adictos al estrés” (204). Cuando tiene lugar la desocupación de los receptores opioides del cerebro, que ejercen un acción depresora de la actividad del *locus coeruleus*, se produce como respuesta un incremento en la actividad de dicho núcleo, es decir, una hiperactividad noradrenérgica central (que es característica de estos pacientes) (Figura 19).



**Figura 19. Disfunción del sistema opioide endógeno.**

Un estudio reciente ha demostrado un aumento significativo de la concentración de beta-endorfina en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con TEPT (58). No queda claro si este hecho es una consecuencia directa del trauma sufrido, o bien el aumento de opioides en el SNC es anterior al trastorno, convirtiendo al individuo en vulnerable a la enfermedad. No obstante, la correlación negativa observada entre los niveles de esta sustancia y los síntomas intrusivos y de evitación que experimentan estos pacientes, sugiere más bien que se trata de una respuesta adaptativa al trauma.

Los resultados de este último estudio han permitido también comprobar que la beta-endorfina plasmática no presenta una correlación significativa con la beta-endorfina presente en el líquido cefalorraquídeo, lo que limita su uso en la evaluación de la actividad opioide en el SNC (58).

No se realizó un estudio sistemático de beta-endorfinas entre los sujetos que participaron en este trabajo, debido a la escasa utilidad de las beta-endorfinas plasmáticas para evaluar la actividad opioide central, y a las dificultades metodológicas y técnicas para obtener muestras de líquido cefalorraquídeo de los pacientes, dada su previsible negativa a someterse a una técnica diagnóstica molesta y no exenta de riesgos como es la punción lumbar.

#### **6.2.5. Hormonas tiroideas**

Al menos cuatro sistemas neurobiológicos están involucrados en el TEPT: el SNA, el eje HHA, el sistema opioide endógeno y el eje tiroideo (224).

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento, maduración y funcionamiento normal de las células y tejidos del organismo. Su déficit o exceso da lugar a situaciones que pueden llegar a tener graves consecuencias, en algunos casos irreversibles. Las hormonas tiroideas, T3 y T4, son sintetizadas en la glándula tiroidea y circulan en la sangre unidas, en su mayor parte, a proteínas transportadoras (siendo la más importante de ellas la TBG o globulina transportadora tiroidea), quedando tan sólo una proporción entre el 0,03 y el 0,3% como formas libres (las biológicamente activas). Su regulación depende de la estimulación de la TRH hipotalámica sobre la TSH hipofisaria, que estimula a su vez la secreción de T3 y T4. Éstas controlan, mediante un mecanismo de “retroalimentación negativa”, la secreción de la TSH y de la TRH.

Se ha comprobado que el estrés traumático en individuos sanos produce un aumento en la secreción de hormonas tiroideas (205). Un trabajo reciente estudió el efecto del estrés agudo en sujetos normales, sometidos a situaciones altamente estresantes durante la realización de unos ejercicios de supervivencia del Ejército norteamericano. Estos autores pudieron comprobar una reducción de los niveles de T4 y T3 (tanto totales como sus fracciones libres), y un incremento de la TSH, además de unas dramáticas alteraciones en los índices de cortisol y testosterona, como respuesta a un estrés agudo provocado pero con un alto grado de realismo (225).

Experimentalmente se ha comprobado que la actividad tirotrópica se encuentra ligada a estímulos noradrenérgicos, que tienen una acción estimuladora sobre la secreción de TRH-TSH (hormona liberadora de tirotrópica y tirotrópica). En este contexto, y dado que en el TEPT se produce un aumento del tono simpático, parece lógico observar también en este trastorno una alteración de la función tiroidea.

La alteración del sistema tiroideo observada en el TEPT, que con más frecuencia encontramos en los estudios existentes en la literatura, es el aumento de la secreción de hormonas tiroideas (226-229). Así, se ha demostrado un aumento en los niveles de T3 libre y total en estos pacientes, así como un aumento de la fracción de T4 unida a proteínas transportadoras. Este último hallazgo se puede explicar bien por una incrementada conversión periférica a T3, o bien por un aumento en los niveles de proteínas transportadoras (226). Por otra parte, no parece que pueda explicarse esta alteración neurohormonal en términos socioculturales o bien como propia de una determinada población, ya que cambios semejantes han sido objetivados en poblaciones estresadas diferentes (227).

En otro orden de cosas, se ha verificado una correlación positiva entre los niveles de hormonas tiroideas en estos pacientes y unos determinados síntomas propios de este trastorno, concretamente síntomas de hiperactivación (228,229).

Asimismo, se puede afirmar que la alteración del sistema tiroideo en el TEPT parece ser tan crónica como el propio trastorno, dado que se ha observado en pacientes excombatientes de la II Guerra Mundial, hasta cincuenta años después (229).

En los pacientes que han participado en el presente estudio, se ha estudiado la función tiroidea mediante la obtención de los niveles plasmáticos de tirotrópica (TSH), que marca la actividad central, de tiroxina libre (T4<sub>L</sub>), que representa la actividad periférica, y de tiroxina total (T4<sub>T</sub>), que muestra la capacidad de reserva de la fracción libre (*Tabla 17*). Los resultados obtenidos indican una discreta disminución del tono tiroideo periférico, estadísticamente significativa en los valores de la T4<sub>L</sub> ( $p < 0,05$ ), con un tono central aumentado con respecto al grupo control. Estos resultados indican una alteración de la función tiroidea en el sentido de una disminución de la T4<sub>L</sub>, que pudiera

estar en relación, o bien con una secreción disminuida, o bien con un aumento del consumo periférico. Hay que tener presente que estos resultados son el fruto de un estudio comparativo entre enfermos de TEPT y pacientes afectados de otros trastornos de la esfera afectiva, hecho que pudiera justificar la discordancia con respecto a los resultados de otros trabajos como los referidos anteriormente (cuyos grupos de control fueron constituidos de forma mayoritaria con sujetos sanos).

Grupo control	TSH	T4 <sub>L</sub>	T4 <sub>T</sub>	Grupo TEPT	TSH	T4 <sub>L</sub>	T4 <sub>T</sub>
AFC	2,2	1,2	7,8	AADS	3,6	1	7,1
MCLM				AGM	3,6	1,2	6,9
TRP	0,6	1,2	8,3	MNFC	0,9	1,2	10,2
MRY Y	2,1	1,3	10,4	MOAF	3,4	1	6,6
EPS	1,3	1,2	8,6	FJLR	1,4	0,9	4,5
LRR	1,5	1	7,3	CCP	1,5	1,1	8,6
JFPG	1,5	1	5,8	EGA	4,1	1	6,5
JBM	2,2	1,2	7,3	ESD	3,1	0,9	7,4
AAL	1,2	1,4	8,2	MPG	2,6	1,5	9,9
MMFG				TNG	0,8	1,4	10,3
ILV				CHP	2,7	1	5,1
MAA				MDMM	1,3	0,9	6
n	8	8	8	IRC	1,7	1	7,8
media	1,57	1,19	7,96	IZC	1,8	1,2	9,7
DS	0,57	1,14	1,31	JMBC	0,2	0,8	8,3
				EOH	0,6	0,9	6,2
				RPG	0,9	1	8,6
				MCA	2,2	1,1	8,9
				MBG	2,2	1	8,3
				FOM	3,1	1	8,7
				CMC	1,1	1	6,9
				MMML	0,8	1,1	6,2
				KG	3,6	1,1	7,6
				MMB (*)	9,1	0,9	7,7
				FDP (*)	10,7	1,1	9,9
				ETB	0,5	1,2	
				EPC	2,2	1	
				MGM	1,8	1,4	8,7
				IGDT			
				MJGL			
				n	26	26	24
				media	1,99	1,07	7,71
				DS	1,14	1,17	1,57

	TSH	T4 <sub>L</sub>	T4 <sub>T</sub>
<b>Cociente casos/controles</b>	1,27	0,9	0,97
<b>Grado de significación (p)</b>	0,09	0,03	0,33

CODIGOS DE LOS PARAM. Y UNIDADES DE MEDIDA		
TSH	Tirotropina	μU/ml
T4 <sub>L</sub>	Tiroxina libre	ng/dl
T4 <sub>T</sub>	Tiroxina total	μg/dl

**Tabla 17. Resultados de TSH, T4<sub>T</sub> y T4<sub>L</sub>, y estudio comparativo entre el grupo de TEPT y el control. [DS: desviación estándar; (\*): pacientes eliminados debido a sufrir un hipotiroidismo primario].**

Se realizó, con posterioridad al presente trabajo, un estudio más amplio llevado a cabo con un número mayor de pacientes que sufrían trastornos ligados a estrés crónico (utilizando como base a la población estudiada en el presente estudio), y un grupo de referencia sano (constituido por 90 individuos en los que se descartó patología previa

endocrinológica o psiquiátrica). Los resultados de este estudio mostraron unos valores medios de  $T4_L$  y de TSH coherentes con una función tiroidea normal en el grupo de pacientes con estrés, aunque diferentes a los observados en el grupo de referencia (para una probabilidad del 95%). Asimismo se evidenció, en el grupo de referencia, una correlación negativa para los valores TSH/ $T4_L$  (como corresponde con un estado fisiológico). Los pacientes con estrés presentaban igualmente una correlación negativa de TSH/ $T4_L$  pero se observó, sin embargo, que en el subgrupo de varones la correlación fue positiva y estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). En definitiva, se objetivó una alteración de la función tiroidea, en grado discreto, manteniendo una situación homeostásica global en los pacientes con estrés crónico y un comportamiento heterogéneo a nivel de subgrupos, con un signo directo en la correlación tirotrópica/tiroxina para el género masculino (230). La explicación a este hecho podría venir de un posible estímulo central mediado por el sistema simpático, con influencia en el eje tiroideo hipotalámico-hipofisario.

### 6.3. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Existe una alta incidencia de problemas físicos entre los pacientes que sufren un TEPT, observado en base a la alta demanda de servicios médicos que se produce en este colectivo (60). Este hecho condujo a múltiples autores a investigar la posible existencia de alteraciones de tipo inmunológico, como posibles responsables de esta situación.

Se ha observado una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en mujeres con historias de abuso sexual en la infancia, un colectivo que presenta una alta incidencia de TEPT (38). Algunos estudios muestran un aumento de la sensibilidad en la respuesta de la inmunidad celular en este trastorno (231). Otros, realizando un estudio más amplio de la función inmunológica de estos pacientes, encontraron una alteración circunscrita a un fenotipo determinado de linfocitos T, los linfocitos CD45, conocidos como las “células de la memoria” del sistema inmunológico. Dicha alteración consistía básicamente en un aumento de la relación CD45RO/CD45RA, un índice de activación linfocitaria (61). Se desconocen las causas concretas que conducen al sistema inmunológico a responder de esta forma, y si el estrés crónico es el origen de esta anomalía, aunque su relación con el padecimiento de este trastorno es evidente.

Varios estudios han confirmado alteraciones en la actividad citotóxica celular mediada por las células NK\* en el TEPT. Algunos autores han relacionado este trastorno con una disminución en la actividad de estas células (232,233); mientras, por el contrario, otros han obtenido resultados en la línea opuesta, encontrando un aumento de la actividad de las células NK en estos pacientes (234). Hay, sin embargo, que hacer ciertas consideraciones en cuanto a estos hallazgos. Así, mientras que Ironson et al han demostrado una relación entre el TEPT y los recuerdos de carácter intrusivo con una menor actividad de estas células (232), para Inoue-Sakurai et al existe una estrecha relación entre la actividad NK y otros factores como el estilo de vida, encontrando que, si bien globalmente los sujetos con síntomas de TEPT presentaban una menor actividad NK que aquellos que no los presentaban, los sujetos con un estilo de vida “positivo” mostraban un aumento de la actividad NK, tuvieran o no síntomas asociados de TEPT

---

\* *N. del A.*: NK proviene de “*natural killer*”, anglicismo que denomina a un tipo de linfocitos conocidos también como “células agresoras naturales”.

(233). Quizá la clave de la discordancia entre las alteraciones observadas en la actividad citotóxica se encuentra en la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, con una fuerte interacción de la comorbilidad y de los factores ambientales existentes en cada una de ellas. Así, mientras los trabajos que demostraron una menor actividad citotóxica estudiaron poblaciones damnificadas por desastres de tipo natural, el trabajo que presenta un aumento de la actividad de este sistema se realizó sobre veteranos excombatientes con historia concomitante de abuso del alcohol.

Más recientemente, se han realizado estudios que sugieren que una variedad de síntomas compartidos por veteranos de la Guerra del Golfo, como problemas dermatológicos y dolores articulares, pueden tener una base inmunológica común (235). En esta línea de investigación, se ha postulado que el estrés crónico puede mermar la capacidad de resistencia a las enfermedades, aunque esta afirmación aún no ha podido ser suficientemente probada. Recientes investigaciones sugieren que un desequilibrio de la relación entre el sistema inmunológico celular y el humoral puede jugar un importante papel en las dolencias relacionadas con el estrés. Se cree que la causa de estas alteraciones puede encontrarse en los cambios bien documentados que se producen en la producción de hormonas como el cortisol o las catecolaminas, y a anomalías en las linfocinas producidas por un determinado subtipo de linfocitos T, dado que todas estas sustancias intervienen en el equilibrio de los dos sistemas inmunológicos (235,236). En este orden de cosas, se ha observado en pacientes con TEPT un aumento en la secreción de interleucina-6, una linfocina que interviene en la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico, y que se cree que influye en la modulación catecolaminérgica de las reacciones de ansiedad (237).

Pero, ¿qué ocurre en sujetos que padecieron un TEPT en el pasado y se encuentran actualmente en remisión?. Para contestar a esta pregunta hay que remitirse a un trabajo muy reciente publicado en el año 2001, que demuestra unos valores significativamente menores en el número de linfocitos, en la actividad de las células NK, y en la cantidad total de interferón gamma e interleucina-4 en estos individuos con respecto a un grupo control (constituido por sujetos que vivieron similares experiencias traumáticas pero carecían de historia pasada o contemporánea de TEPT) (238). Los resultados conseguidos por estos autores demuestran que el TEPT produce una

inmunosupresión a largo plazo que sobrevive a la duración del propio trastorno (en cuanto a su carácter psicopatológico) y, por lo tanto, puede tener graves consecuencias para la salud futura de estos pacientes. Es por lo tanto imprescindible tener presente este hecho, a fin de mantener a estos individuos bajo una estrecha vigilancia clínica que permita impedir ulteriores complicaciones.

CONTR.	LINFOC TOT	LINFOCITOS T SUBTIPOS								LINF B TOT		LINF NK	MONOC
		CD28	CD4t	CD4v	CD4m	CD8t	CD8c	CD8s	CD4/CD8	HLA-DR	CD19	CD16	TOT
AFC	2027	1530	827	334	476	645	515	87	1,28	326	339	97	401
MCLM	977	670	391	76	290	278	224	3	1,41	144	121	74	152
TRP	1893	1363	810	358	481	528	513	6	1,53	216	172	208	232
MRYY	3401	2088	2037	1326	942	531	514	10	3,84	520	418	248	322
EPS	1492	991	740	567	385	328	291	9	2,26	182	164	176	377
LRR	2832	1728	1263	920	317	309	144	130	4,09	450	368	578	512
JFPG	2314	662	613	301	289	1120	315	81	0,55	257	201	299	424
JBM	2682	1797	1499	864	526	333	327	16	4,50	429	346	188	594
AAL	1875	1217	870	375	413	180	165	13	4,83	176	150	458	271
MMFG													
ILV													
MAA													
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
media	2166	1338	1006	569	458	472	334	39	2,7	300	253	258	365
DS	733,44	500,13	507,99	392,99	201,17	284,16	148,42	47,01	1,62	137,28	112,76	165,11	138,16

RANGO DE NORMALIDAD DE LOS PARÁMETROS (nº absoluto/ml)					
LINFOCITOS TOTALES		1063-2951			
	CD28	843-1365	LINFOCITOS B TOTALES	HLA-DR	120-421
	CD4t	723-1124		CD19	100-361
	CD4v	201-702			
LINFOCITOS T SUBTIPOS	CD4m	201-542	LINFOCITOS NK TOTALES	CD16	60-341
	CD8t	261-622			
	CD8c	100-381	MONOCITOS TOTALES		233-694
	CD8s	0-241			

**Tabla 18a. Inmunofenotipo linfo/monocitario en el grupo control (unidades: nº absoluto/ml). [DS: desviación estándar].**

Los resultados obtenidos en los pacientes estudiados en el presente trabajo están sometidos a las mismas limitaciones ya comentadas, en cuanto al pequeño tamaño de las muestras, a la morbilidad de los individuos que engrosan el grupo control, y a la importante dispersión de los datos. A pesar de lo anterior, se realizó un análisis de los resultados que no mostró diferencias estadísticamente significativas en la media o valor central de los parámetros estudiados (*Tablas 18a-c y 19a-b*). No obstante, se aprecian unas ciertas tendencias en los pacientes con TEPT, con respecto al grupo control considerado, que se pueden resumir en: un mayor número de linfocitos T, un aumento del índice CD4/CD8 (cociente entre linfocitos T “colaboradores” y linfocitos T

“supresores o citotóxicos”), un aumento de los monocitos totales, un aumento de la inmunoglobulina M y un descenso de los factores de complemento (particularmente C4). Estos hallazgos, aún con la prudencia impuesta por la falta de significación estadística de los resultados, sugieren una posible activación global del sistema inmunológico en el TEPT (siempre en comparación con el grupo control considerado); siendo el hallazgo más significativo el descenso en los niveles de C4, aunque el valor medio obtenido permanece dentro del rango de normalidad. No se pueden obtener conclusiones definitivas de los resultados, dado el comportamiento estadístico de los datos considerados y sus valores normales; sin embargo, la disminución de C4 observada en el grupo de TEPT con respecto al grupo control podría estar en relación con un mayor consumo periférico de este factor, como ocurre en enfermedades de tipo autoinmune como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide.

TEPT	LINFOC TOT	LINFOCITOS T SUBTIPOS								LINFOC B TOT		LINF NK	MONOC
		CD28	CD4t	CD4v	CD4m	CD8t	CD8c	CD8s	CD4/CD8	HLA-DR	CD19	CD16	TOT
AADS													
AGM													
MNFC	2465	1644	1208	609	488	483	458	20	2,5	283	269	291	589
MOAF													
FJLR	1619	989	652	424	206	287	261	12	2,27	130	134	421	524
CCP	1791	1175	664	376	269	466	450	16	1,42	165	152	346	456
EGA	2929	1933	1734	1259	442	492	477	26	3,52	211	179	340	349
ESD	1657	1108	829	199	630	207	270	25	4	305	210	171	333
MPG	2625	1693	1416	1089	289	375	257	74	3,78	446	436	236	592
TNG	1974	1340	1023	655	316	636	334	223	1,61	195	164	51	367
CHP	2186	1403	894	415	385	632	372	55	1,41	138	92	332	328
MDMM													
IRC													
IZC													
JMBC	2693	2130	1885	1562	1104	70	40	16	26,93	191	242	118	336
EOH													
RPG	2537	1865	1076	792	375	429	297	127	2,51	388	332	500	410
MCA	3470	2308	1527	625	625	590	486	42	2,59	409	330	444	745
MBG	3297	2074	1563			696	811	10	2,25	211	218	244	537
FOM													
CMC	2534	1951	1156	428	606	816	717	25	1,42	223	182	179	613
MMML													
KG	1457	1069	822	291	525	291	290	1	2,82	140	108	143	361
MMB	1644	1046	883	148	715	161	141	0	5,48	118	109	334	325
FDP	1926	483	913	441	470	466	453	6	1,96	254	200	177	474
ETB	2716	788	641	437	500	1795	760	14	0,36	193	250	76	281
EPC	2340	1282	910	632	503	498	363	2	1,83	293	295	494	261
MGM	1651	1172	670	555	206	525	479	2	1,28	188	185	132	328
IGDT													
MJGL	2030	1338	1220	1056	508	266	219	4	4,59	300	217	164	342
n	20	20	20	19	19	20	20	20	20	20	20	20	20
media	2277	1440	1084	631	482	509	397	35	3,73	239	215	260	428
DS	578,07	489,8	372,98	371,88	209,15	356,23	197,67	53,78	5,60	94,56	86,30	137,02	132,05

**Tabla 18b. Inmunofenotipo linfo/monocitario en el grupo de TEPT (unidades: n° absoluto/ml; rango de normalidad de los parámetros: los mismos descritos en la tabla 18a). [DS: desviación estándar].**

	LINF TOT	LINFOCITOS T SUBTIPOS								LINFOC B TOT		LIN NK	MONO
		CD28	CD4t	CD4v	CD4m	CD8t	CD8c	CD8s	CD4/CD8	HLA-DR	CD19	CD16	TOT
<b>Cociente casos/controles</b>	1,05	1,08	1,08	1,11	1,05	1,08	1,19	0,9	1,38	0,8	0,85	1,01	1,17
<b>Grado de significación (p)</b>	0,35	0,31	0,34	0,35	0,38	0,39	0,18	0,41	0,23	0,12	0,19	0,49	0,14

Tabla 18c. Estudio comparativo de los resultados obtenidos entre el grupo de TEPT y el grupo control.

CONTROL	INMUNOGLOBULINAS			COMPLEMENTO	
	IgG	IgA	IgM	C3	C4
AFC	1040	180	189	126	28
MCLM	640	116	50	110	22
TRP	1400	115	171	109	29
MRYY	1070	570	130	130	26
EPS	1050	599	148	114	26
LRR	708	142	138	110	36
JFPG	1140	281	67	110	30
JBM	1280	176	130	116	22
AAL	991	198	112	107	18
MMFG					
ILV					
MAA					
n	9	9	9	9	9
media	1035	264	126	115	26
DS	242,55	188,51	44,87	8,08	5,29

TEPT	INMUNOGLOBULINAS			COMPLEMENTO	
	IgG	IgA	IgM	C3	C4
AADS					
AGM					
MNFC	631	198	222	140	24
MOAF					
FJLR	919	324	144	144	19
CCP	983	190	119	85	21
EGA		144	98	120	30
ESD	903	185	74	83	17
MPG	917	380	63	53	24
TNG	835	177	70	99	29
CHP	391	132	112	115	22
MDMM					
IRC					
IZC					
JMBC	1360	1080	66	151	38
EOH					
RPG	1160	214	62	125	36
MCA	1210	576	319	126	24
MBG	1150	132	136	103	15
FOM					
CMC	1230	236	124	86	15
MMML					
KG	1410	221	161	100	14
MMB		210	131	91	17
FDP	1380	233	354	99	24
ETB	1320	162	273	100	26
EPC	1240	95	220	81	16
MGM	990	120	269	97	13
IGDT					
MJGL	966	448	87	143	26
n	18	20	20	20	20
media	1055	273	155	107	22,5
DS	271,26	224,09	90,04	25,44	7,06

RANGO DE NORMALIDAD DE LOS PARÁMETROS			
Inmunoglobulinas	IgG	644-1436	mg/dl
	IgA	65-348	mg/dl
	IgM	55-206	mg/dl
Complemento	C3	83-171	mg/dl
	C4	14-38	mg/dl

Tabla 19a. Inmunidad humoral en el grupo de TEPT y en el grupo control. [DS: desviación estándar].

	INMUNOGLOBULINAS			COMPLEMENTO	
	IgG	IgA	IgM	C3	C4
<b>Cociente casos/controles</b>	1,02	1,03	1,23	0,93	0,87
<b>Grado de significación (p)</b>	0,42	0,46	0,13	0,12	0,06

Tabla 19b. Estudio comparativo de los resultados obtenidos entre el grupo de TEPT y el grupo control.

## 6.4. ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

Múltiples investigaciones se han llevado a cabo en Medicina para estudiar el origen de las enfermedades psiquiátricas, incidiendo en una posible base orgánica de las mismas. Actualmente se sabe que las alteraciones en el normal funcionamiento del cerebro son la causa primera de estos trastornos, hecho que está conduciendo a la identificación de algunos marcadores biológicos que permitan la confirmación de un diagnóstico psiquiátrico que, por otra parte, sigue siendo fundamentalmente clínico.

Ya sabemos que existe una relación entre entidades psiquiátricas como la esquizofrenia y determinadas alteraciones estructurales, habiéndose publicado múltiples trabajos que demostraban una correlación entre los síntomas “positivos” y “negativos” de esta enfermedad con anomalías tales como la dilatación ventricular o el aumento de tamaño de los surcos cerebrales, signos ambos de atrofia cerebral (7-13). Varios estudios realizados con RM sobre pacientes con trastornos afectivos han mostrado asimismo una disminución del volumen del hipocampo y del volumen temporal en trastornos bipolares, así como diversas alteraciones en el hipocampo (sin pérdida de volumen) en la depresión mayor (239-241)

En general, se puede afirmar que han sido esporádicos los trabajos que documentan anomalías estructurales en los trastornos de ansiedad, no habiendo contribuido los mismos de una manera sustancial al entendimiento de los mecanismos patológicos subyacentes. Los estudios realizados con TC no han identificado diferencias anatómicas específicas o anomalías estructurales, aunque se ha observado en algunos pacientes con trastornos de pánico un aumento del tamaño ventricular, habiéndose sugerido que es éste un signo de atrofia cerebral que probablemente se pueda relacionar con un abuso crónico del alcohol y/o de fármacos como las benzodiazepinas (242). Se ha realizado un estudio con RM en el que se describían anomalías diversas en lóbulos temporales de pacientes con trastornos de pánico, llegando a la conclusión de que las alteraciones estructurales descritas ocurrían secundariamente a defectos de perfusión en los lóbulos temporales. Sin embargo, posteriormente, estos resultados fueron debatidos y se pudo demostrar que las alteraciones del FSCr observadas en los lóbulos temporales de estos pacientes, cuya existencia era la base de la investigación

anterior, eran fruto de una interpretación errónea de los hallazgos por la existencia de “artefactos” de imagen (243).

Se ha comprobado que el estrés extremo produce un incremento en la liberación de glucocorticoides, aminoácidos excitatorios, serotonina y otros neurotransmisores y neuropéptidos que podrían estar asociados a daños en el hipocampo (244). De particular interés para la comprensión de la fisiopatología del TEPT son los estudios que relacionan de forma directa el daño en esta estructura del SNC con la acción de los glucocorticoides. En esta línea de investigación, se ha encontrado una pérdida de neuronas y una reducción significativa de la ramificación de las dendritas en el hipocampo de animales tras la exposición directa a estas sustancias (245). Mediante RM se ha demostrado, asimismo, una reducción del volumen del hipocampo en pacientes con Enfermedad de Cushing, que se relaciona tanto con el aumento en los niveles plasmáticos de cortisol como con alteraciones de la memoria reciente en estos pacientes (246).

Los estudios realizados con veteranos excombatientes han demostrado una asociación entre el estrés extremo del combate y alteraciones en el normal funcionamiento de la memoria, sugiriendo que quizás esta disfunción es un componente más de la constelación de síntomas asociados con la exposición al estrés del combate. En este contexto, se ha demostrado un déficit severo de la memoria verbal reciente en pacientes con TEPT, déficit que se asoció a un menor volumen del hipocampo derecho (247). Otros estudios han demostrado una reducción significativa del tamaño de ambos hipocampos en estos pacientes (248). En cualquier caso, estos hallazgos podrían estar en relación tanto con una predisposición individual caracterizada por un hipocampo pequeño desde el nacimiento, que se comportaría como un factor de riesgo premórbido, como con la neurotoxicidad de las sustancias que se liberan ante una situación de estrés extremo, entre las que parecen adoptar un papel particularmente relevante los glucocorticoides (245).

La importancia del hipocampo y las estructuras corticales adyacentes en el proceso de aprendizaje y en la memoria, se ha demostrado en varios trabajos realizados en el campo de la neuroanatomía y la neurofisiología. En este contexto, se ha

especulado que los procesos patológicos que afectan al hipocampo contribuyen a los déficits observados en la memoria verbal de los pacientes con TEPT. Asimismo, el hipocampo parece jugar un papel determinante en la combinación de componentes individuales de la memoria que se supone se encuentran “almacenados” en las áreas corticales sensoriales primarias. De este hecho se puede deducir que las alteraciones observadas en el hipocampo de pacientes con TEPT, probablemente intervienen en la fragmentación de los recuerdos y en la aparición de los fenómenos sensoriales individuales que pueden observarse clínicamente en estos pacientes (247).

Entre las técnicas de neuroimagen utilizadas en el TEPT, se encuentran los estudios espectroscópicos realizados mediante RM que, aun presentando unos resultados que todavía son motivo de controversia, sugieren una reducción en la densidad neuronal del hipocampo. Estos resultados, en conjunción con los hallazgos obtenidos mediante otras técnicas de neuroimagen, han permitido elaborar un modelo neurobiológico para el TEPT. Según esta teoría, la disfunción del cíngulo anterior, observada en estos pacientes, conduce a un fracaso en la inhibición de la actividad de la amígdala y/o una caída en el umbral de respuesta de ésta a estímulos que conllevan vivencias de miedo o temor. Este modelo propone que la atrofia del hipocampo puede ser consecuencia de la activación crónica de la amígdala (249). No hay que olvidar que todas estas regiones cerebrales forman parte del sistema límbico del cerebro, constituyendo una red de estructuras neuronales interconectadas entre sí que intervienen en funciones tales como la memoria, el procesado de los estímulos emocionales o el control del afecto.

A la vista de los estudios realizados al efecto, parece demostrada la existencia de un menor volumen del hipocampo en pacientes con TEPT. Las causas que conducen a esta situación son probablemente diversas, aunque el daño directo celular secundario a altos niveles de cortisol parece una de las más plausibles, junto a los altos niveles de activación de la amígdala, que también interfiere en el funcionamiento del hipocampo.

Se ha postulado que la existencia de un estado de elevada activación emocional puede impedir una apropiada evaluación y categorización de la experiencia debido a la alteración que produce en el normal funcionamiento del hipocampo. Esta teoría podría

explicar las dificultades objetivadas en estos pacientes para la comprensión y el procesamiento de la información, así como la dificultad en el aprendizaje de la experiencia. Su alterada biología les hace vulnerables ante nuevos estímulos y pueden reaccionar ante ellos como si constituyeran una amenaza, bien con agresividad o bien con retraimiento, dependiendo de su personalidad premórbida (38). Asimismo, y dada la función integradora que ejerce el hipocampo en la memoria, su disfunción puede conducir a la desunión de las “huellas sensoriales” de la experiencia, que se encuentran “almacenadas” en la memoria. Como consecuencia de esto, la experiencia se puede perder, para más tarde ser recuperada en forma de imágenes aisladas, sensaciones corporales, olores y sonidos, que se sienten como extraños y separados de las otras experiencias vividas. Así, se cree que el material constitutivo de la memoria traumática se organizaría en un nivel somatosensorial, de tal modo que el recuerdo se produce en forma de estas sensaciones somáticas y, también, en forma de alteraciones del comportamiento, pesadillas y *flashbacks* (250).

Se ha demostrado que pacientes con trastornos mentales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo o la fobia social, presentan anormalidades sutiles del lenguaje, la coordinación motora, la percepción, y otras funciones del SNC (251-253). Asimismo, síntomas semejantes se han encontrado en niños maltratados (254). Estos hallazgos son indicadores inespecíficos de deterioro neurológico que, sin embargo, no permiten la localización de las posibles lesiones del SNC que los producen. Fue cuestión de tiempo que se iniciaran trabajos siguiendo esta línea de investigación en el campo del TEPT, demostrándose también signos de compromiso neurológico leve en estos pacientes (255). Se desconoce si estos signos pueden reflejar una vulnerabilidad premórbida para el desarrollo del TEPT, o bien ser el resultado de alguna consecuencia de este trastorno, como el abuso del alcohol.

En cualquier caso, parece admisible pensar que la pobre capacidad demostrada por estos pacientes para afrontar con éxito un evento traumático y sus consecuencias, pudiera tener un sustrato neurológico. Algunos autores opinan que un fallo del control inhibitorio cortical sobre las respuestas emocionales condicionadas, podría jugar un papel determinante en la patogenia del TEPT (256). En tal caso, es probable que tal fallo ocurriera con mayor facilidad en sujetos ya comprometidos neurológicamente.

## 6.5. MODIFICACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN CONDICIONES BASALES

Síntomas característicos del TEPT, como los sueños recurrentes y *flashbacks* del evento traumático, sugieren anormalidades en el procesamiento de la memoria, que está asociada en estos pacientes a materiales traumáticos que presentan una importante carga emocional.

El sistema límbico del cerebro ha sido habitualmente relacionado con las emociones y la memoria. Se consideran típicamente como regiones límbicas la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, el tálamo y la “corteza paralímbica”, constituida a su vez por el cíngulo anterior, la corteza orbitofrontal, la ínsula y los polos temporales (257). Aunque estas regiones se han asociado habitualmente con el control del afecto, el cíngulo anterior también está relacionado con la asociación de palabras, el reconocimiento de pautas visuales y la representación del dolor (258). Conociendo las funciones atribuidas a las regiones límbicas, en especial el control del afecto, no parece extraño que estas regiones se hallen perturbadas metabólicamente en distintas entidades diagnósticas que cursan con afecto patológico. Además, el sistema límbico aparece relacionado con el procesado de estímulos emocionales y la modulación de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y respiración a través de proyecciones a los centros autonómicos del tronco cerebral (259). Dado todo lo anterior, no es extraño que los estudios de neuroimagen en el TEPT hayan centrado su atención fundamentalmente en estas regiones.

Se ha observado, mediante PET, un menor metabolismo cerebral en condiciones basales en la corteza temporal y prefrontal en pacientes afectados de TEPT (260) y en la corteza parietal de pacientes con TEPT y comorbilidad por dependencia a drogas (136). Por otra parte, un estudio muy reciente realizado con SPECT de perfusión, ha demostrado un aumento del FSCr en las regiones cingulares anterior y posterior (regiones límbicas), y en la corteza temporal y parietal derecha en estos pacientes (125).

En nuestro estudio se ha demostrado, en condiciones basales, un incremento generalizado del FSCr en los pacientes con TEPT en todas las regiones cerebrales

estudiadas excepto en una (en la región TMDtr, temporal medial derecha obtenida en un corte transversal, donde el valor del FSCr es prácticamente igual en ambos grupos). Asimismo, se observa que el incremento del FSCr es estadísticamente significativo en la corteza frontal bilateral y región del cíngulo, así como en las regiones laterales de ambos lóbulos temporales (*tabla 8*, página 83). Tras el análisis de las curvas ROC realizadas sobre dichas regiones, y considerando 0.75 como un valor del área bajo la curva suficientemente representativo de una alta fiabilidad diagnóstica, se observó un valor superior a éste en cuatro de las regiones consideradas (frontal superior izquierdo, cíngulo superior, y regiones temporales laterales obtenidas en el plano coronal). Estos resultados demuestran que el FSCr obtenido en dichas regiones presenta un incremento significativo y, en teoría, útil para el diagnóstico diferencial con otros trastornos psicopatológicos en pacientes que han sido expuestos a un acontecimiento vital traumático.

Se sabe que el TEPT cursa con síntomas depresivos, disociativos y otros síntomas “negativos” como son: el embotamiento afectivo, el retraimiento emocional y social, y la ausencia de espontaneidad. Sin embargo, es innegable que el síntoma predominante es la ansiedad, que suele coexistir con otros síntomas que podemos considerar “positivos”, entre los que destacan la hipervigilancia, la respuesta exagerada de alarma, la hostilidad y la suspicacia. Este hecho motivó la inclusión inicial del TEPT dentro del cuadro genérico de los trastornos de ansiedad.

En este orden de cosas, diversos autores han demostrado una correlación positiva entre el FSCr y la ansiedad. En 1950, Kety ya demostró que el consumo cerebral de oxígeno se incrementaba en un sujeto que experimentaba una “grave aprensión”, durante un estudio de flujo cerebral sanguíneo usando la técnica del óxido nitroso (261). Posteriormente, se pudo observar un aumento del 21 al 22%, tanto en el FSCr como en el consumo cerebral de oxígeno, tras la infusión endovenosa de adrenalina, sugiriendo que la ansiedad se asociaba con un incremento del FSCr (262). Reiman et al, en un estudio con PET, comprobaron que pacientes sanos mostraban un significativo aumento del FSCr en ambos polos temporales cuando eran sometidos a situaciones de ansiedad anticipatoria (263). Lucey et al, en un estudio con SPECT,

---

observaron también una correlación positiva entre el flujo sanguíneo cerebral global y la ansiedad (119).

Sin embargo, los efectos metabólicos de la ansiedad pueden ser variables. Por ejemplo, en un estudio realizado entre esquizofrénicos y sujetos control, se ha encontrado una correlación positiva entre el metabolismo cerebral regional de la glucosa y la ansiedad (264), mientras otro estudio no ha observado ninguna relación entre la ansiedad y el metabolismo cerebral global o regional en sujetos sanos (265), y un tercero demostró una correlación positiva entre actividad cortical y síntomas de ansiedad en sujetos despiertos pero negativa en sujetos dormidos en fase REM (*rapid eye movement*) (266).

Por tanto, se ha demostrado que la ansiedad, síntoma predominante en el TEPT, puede producir alteraciones en el FSCr y en el metabolismo cerebral, aunque los hallazgos son discordantes debido probablemente a la carencia de unos métodos estandarizados de neuroimagen, a la importante comorbilidad asociada, y a los distintos grados de disfunción de los pacientes estudiados. Tampoco se puede obviar que, aunque el FSCr y la actividad metabólica cerebral están estrechamente relacionados (116), hay sin embargo evidencias que demuestran que, en algunas circunstancias concretas, el estado de autorregulación de los vasos sanguíneos cerebrales puede alterarse por factores humerales (por ejemplo, la actividad catecolaminérgica), que serían capaces de disociar el flujo sanguíneo cerebral de la actividad metabólica neuronal (267).

Para comprender mejor la neurofisiología de la ansiedad es importante considerar el grado global de activación del SNC en condiciones basales, cuya regulación se realiza esencialmente en el sistema reticular activador (SRA), un sistema neuronal difuso situado en la parte superior del tronco encefálico y en el tálamo, que recibe inervación colateral de las vías sensitivas ascendentes y se proyecta hacia los centros superiores. Él es el encargado de mantener el estado de vigilia o alerta; un estado que puede variar en un rango continuo desde la somnolencia, el letargo, el coma o el sueño, hasta una situación de extrema activación, con síntomas tales como ansiedad, pánico, cólera o éxtasis. Este sistema, que regula la vigilia, la capacidad de

atención y el sueño, debe ser considerado no sólo un sistema anatómico sin más, sino también un completo y complejo sistema fisiológico.

Se sabe que existen estructuras cerebrales implicadas en el estado de activación del cerebro, aparte del SRA, y cuyo estudio adquiere especial relevancia para un mejor entendimiento de los hallazgos observados en el presente estudio. En este contexto, se ha identificado el lóbulo frontal como la región cortical con más íntimas conexiones con el sistema de activación anteriormente descrito (268), adquiriendo así probablemente una misión reguladora de dicho sistema, y que se añadiría a las ya conocidas funciones mentales complejas que desarrolla, como son el pensamiento abstracto, el razonamiento sintético, la organización de las conductas en el tiempo y en el espacio, y la capacidad de reflexionar sobre las consecuencias de los actos propios.

El lóbulo frontal ha sido ampliamente estudiado en pacientes psiquiátricos mediante técnicas de neuroimagen funcional. Su metabolismo se ha mostrado reducido en el alcoholismo, la depresión unipolar y bipolar, el TOC, la esquizofrenia y el trastorno límite de la personalidad (269). Sin embargo, este hipometabolismo frontal no es un hallazgo universal en las enfermedades psiquiátricas, puesto que otros autores han descrito un incremento del metabolismo neuronal en esta región cerebral en los trastornos de ansiedad, y también en el TOC (15,263).

Parece comprensible que el lóbulo frontal, implicado en las funciones mentales anteriormente descritas y en el mantenimiento de un nivel basal de activación del SNC, muestre un aumento en el FSCr en trastornos cuya sintomatología suponen un estado de incremento de la activación cerebral, como son los trastornos de ansiedad y, concretamente, el TEPT. Esta hipótesis se sustenta tanto en estudios que han demostrado un incremento del FSCr frontal durante la realización de tareas o test de activación cerebral (270-272), como en otros que aseveran una reducción de la perfusión frontal al reducirse el nivel de activación cerebral, lo que se consigue tras la administración de dosis no sedantes de diazepam (273), o durante el sueño o un estado comatoso (274,275).

Es posible, sin embargo, que el aumento del FSCr observado en la corteza frontal de nuestros pacientes, aún a pesar de su significación estadística con respecto a otras regiones cerebrales, sea una consecuencia más del incremento global del flujo sanguíneo cerebral que se produce en la ansiedad. Esto explicaría en parte la discordancia con respecto a los resultados publicados en la literatura, que o bien no muestran cambios significativos en la actividad basal de los pacientes de TEPT en la corteza frontal, o bien muestran resultados contrapuestos, en la línea de un menor FSCr en la corteza frontal superior (119). Es importante señalar que, como grupo control, la mayoría de los trabajos publicados utilizan una cohorte de sujetos sanos, siendo escasos los estudios que utilizan como controles a sujetos afectados de otras patologías de la esfera afectiva, que además hayan sido también expuestos a un acontecimiento vital estresante (como en el presente estudio), y ninguno que utilizara a este tipo de individuos como grupo de referencia para estudiar las diferencias en condiciones basales. Puede, por tanto, ser ésta la causa de los resultados observados, aunque tampoco se puede descartar la influencia que pudiera tener la morbilidad existente en nuestro grupo control, o bien la heterogeneidad de los estresores implicados en el grupo de TEPT con respecto a las habitualmente más homogéneas muestras de pacientes en el resto de los trabajos consultados. Desconocemos actualmente si estos factores inherentes al diseño del estudio pueden afectar a los resultados del mismo, y, si lo hacen, en qué sentido los alteran.

La información disponible asegura que estructuras nerviosas constituyentes del sistema límbico también estarían implicadas en el mantenimiento y regulación de la actividad cerebral (276). Entre los constituyentes de este sistema se encuentra la región del cíngulo, una de las que han mostrado diferencias estadísticamente significativas en este estudio. Es conocido, y ya ha sido comentado, el papel que juegan las regiones límbicas en el control del afecto, y su relación con la memoria y las emociones. En este contexto, se ha observado un hipometabolismo en la región cingular de pacientes con depresión, que viene a confirmar la perturbación metabólica que presentan los pacientes con afecto patológico en esta región (277).

Dentro de las funciones globales atribuidas a estas regiones cerebrales, el cíngulo parece haber adquirido una cierta especialización en otras más concretas, como

la asociación de palabras, el reconocimiento de pautas visuales y la representación del dolor (258). Se sabe que la región cingular es rica en receptores de opioides (258) y, como se ha descrito previamente, el sistema opioide endógeno parece intervenir en la fisiopatología del TEPT. Así, el aumento del FSCr observado en la región cingular de nuestros pacientes podría ser el reflejo del trastorno de este sistema de neurotransmisión, siendo posible que el desencadenante de la activación cingular que se ha observado sea una deficiencia funcional de opioides y la consiguiente desocupación de sus receptores en el cíngulo. Esta deficiencia funcional, que ya ha sido comentada con anterioridad, se ha postulado como hipótesis causal de la activación del *locus coeruleus*, activación que daría lugar, en última instancia, a la respuesta noradrenérgica central objetivada en este trastorno (204). El aumento del FSCr observado en la región cingular de nuestros pacientes coincide con los resultados obtenidos muy recientemente por otros autores (125).

No se han objetivado alteraciones significativas en el FSCr observado en la región teórica que correspondería al hipocampo (la región temporal medial), a pesar de haberse demostrado una reducción de su tamaño mediante estudios con RM (247,248). Es probable que la causa sea de carácter metodológico, principalmente por la limitación técnica que supone la discreta resolución anatómica de la técnica utilizada.

Desconocemos la razón última que ha determinado en estos pacientes un aumento estadísticamente significativo en el FSCr observado en las regiones laterales de ambos lóbulos temporales, aunque es sorprendente su alto grado de significación estadística. Este hallazgo, no obstante, debe valorarse con precaución, dado que no hemos encontrado diferencias significativas en los lóbulos temporales en el corte transversal, ni en el corte realizado según el eje largo del lóbulo temporal. Consideramos, por tanto, que los hallazgos observados en el corte coronal son poco significativos y probablemente secundarios a algún error también de tipo metodológico, relacionado con la poca resolución de la técnica y la falta de unos marcadores internos fiables que permitan obtener con seguridad el mismo corte coronal en todos los estudios.

Debemos considerar también que, al realizarse el estudio comparativo entre los valores del FSCr basal entre el grupo de TEPT y el grupo control, estamos efectuando un estudio de tipo categórico para poner de manifiesto diferencias entre grupos. Debido a esto, es necesario tener en cuenta la posible intervención de otros factores que no han sido considerados, como la edad de los pacientes. En este caso, aunque no está descrito en la literatura que la edad pueda afectar de forma diferenciada al FSCr o el metabolismo cerebral de los pacientes con TEPT con respecto a otros pacientes o sujetos sanos, esto no lo podemos asegurar con certeza.

Los resultados obtenidos muestran con claridad la implicación de determinadas regiones cerebrales en la fisiopatología del TEPT. No obstante, los cambios observados en el FSCr entre el grupo de TEPT y el grupo control (en condiciones basales) carecen de utilidad para la práctica clínica diaria, debido tanto a la escasa diferencia cuantitativa mostrada por el FSCr entre ambos grupos, como a la dispersión de los valores dentro de muestras con un tamaño relativamente pequeño.

## **6.6. MODIFICACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL Y ALTERACIONES METABÓLICAS TRAS NEUROACTIVACIÓN**

Las técnicas de neuroimagen funcional están demostrando un gran potencial para la evaluación de la respuesta cerebral a varios estímulos exógenos. En esta línea, se han desarrollado varios procedimientos de intervención utilizando PET y SPECT, que permiten evaluar de forma objetiva los cambios de perfusión y/o metabolismo cerebral que se producen en distintas regiones cerebrales durante la realización de diversos test de neuroactivación cognitiva, sensorial, motora o farmacológica. El test de Wisconsin (WCST) (278), somete a los pacientes a una tarea cognitiva que implica una activación del lóbulo frontal, presentando los pacientes esquizofrénicos una incapacidad de respuesta de dicho lóbulo que se ha denominado “patrón de hipofrontalidad”, que se objetiva mediante SPECT porque no aumenta el FSCr en la región cortical frontal (117,279-281). Se ha demostrado un incremento en la perfusión cerebral del 37% en el córtex visual de voluntarios normales durante la estimulación visual con luz blanca estroboscópica (282). Otros investigadores han observado mediante SPECT zonas de activación focal en el córtex cerebral de sujetos normales en respuesta a estímulos auditivos (283,284). La activación motora se consigue pidiéndole al paciente que realice ciertos movimientos e inyectando el radiofármaco durante la realización de los mismos, lo que demuestra incrementos del 15 al 22% del FSCr en el córtex motor primario y en el área motora secundaria (285). En cuanto a intervenciones de tipo farmacológico, es conocida la utilidad de la administración endovenosa de acetazolamida con la finalidad de determinar la repercusión hemodinámica de la estenosis carotídea, debido a la capacidad que posee para producir vasodilatación cerebral en las regiones sanas pero no en aquellas comprometidas hemodinámicamente (que ya presentan una vasodilatación máxima compensadora), observándose en la SPECT hipoperfusión de la zona afectada tras la inyección de esta sustancia (286). Otras sustancias, como la L-acetilcarnitina o la fisostigmina, producen aumentos del FSCr en las regiones temporoparietales de pacientes con enfermedad de Alzheimer (287). Finalmente, se sabe que la infusión intravenosa de lactato sódico o yohimbina puede provocar crisis de pánico en pacientes que sufren esta patología, objetivándose alteraciones concomitantes del flujo sanguíneo cerebral (288,289).

Se ha explorado también el proceso de memoria en pacientes amnésicos y en sujetos normales mediante distintas técnicas de neuroimagen funcional, estudiando los cambios que se producen en el flujo sanguíneo cerebral cuando se realiza un ejercicio de recuerdo activo en comparación con el estado basal de reposo. Estudios que han examinado el proceso de recuerdo utilizando PET, han demostrado de forma consistente la activación de la corteza frontal derecha seguida de la activación del cuneus, precuneus y estructuras asociadas (290-292). Parece plausible afirmar que la activación del córtex frontal representa el trabajo de procesado del recuerdo, mientras que la activación del cuneus y precuneus está en relación con la utilización de imágenes visuales que acompañan al proceso de recuperación de recuerdos (290). Otros autores han demostrado que la codificación del recuerdo se asocia a la activación temporal medial (región cerebral que incluye al hipocampo), sugiriendo que la activación hipocampal está particularmente asociada con la consolidación a corto plazo de complejas asociaciones entre elementos representados en diferentes regiones corticales (293). Asimismo, se ha confirmado, mediante SPECT, la activación del córtex frontal derecho, del córtex parietal bilateral y del precuneus derecho, durante tareas de recuperación de memoria, demostrando que esta técnica es capaz, como la PET, de detectar la neuroactivación específica asociada con procesos cognitivos aislados, como la recuperación de recuerdos (294).

Los estudios de neuroactivación por el lenguaje se han centrado fundamentalmente en el estudio del procesado de palabras aisladas, más que en el de frases. En esta línea, Tikofsky et al investigaron la respuesta de sujetos afásicos y voluntarios normales a la activación con un test de memoria consistente en dar los nombres de una lista de dibujos, encontrando diferencias significativas entre los dos grupos de individuos (295). Los primeros estudios de lesiones cerebrales, sugerían un diferente procesado de las estructuras semánticas y sintácticas. En esta línea de investigación, se realizó un estudio utilizando SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en voluntarios sanos mientras escuchaban palabras con contenido semántico, y frases cortas con información sólo gramatical. Los resultados demuestran que con la estimulación semántica se observa activación de ambos hemisferios sin afectar a las áreas primarias del lenguaje, mientras que la estimulación sintáctica activa fundamentalmente la región frontotemporal derecha y la ínsula (296). Estos resultados

vienen a demostrar que el procesamiento semántico se realiza en una amplia red cortical que abarca a múltiples áreas cerebrales. En nuestro estudio, el proceso de activación utilizado implica que el paciente es sometido, de forma constante, a un estímulo auditivo que le invita a recordar los eventos traumáticos, por lo que el procesamiento semántico de las palabras que el paciente escucha podría intervenir en la respuesta de las distintas regiones cerebrales a la activación cognitiva-emocional, aunque desconocemos la responsabilidad que pudiera tener en los cambios que se han observado en la perfusión cerebral, y que más adelante serán comentados.

Se ha demostrado, por tanto, que en respuesta a ciertos estímulos sensoriales, motores o cognitivos, se produce un aumento del metabolismo y de la actividad neuronal, que se acompaña de un incremento proporcional del FSCr en las regiones cerebrales que regulan la función estudiada, con un sentido funcional adaptativo a la demanda del trabajo requerido.

Durante los últimos años, se han abierto nuevos caminos para la comprensión de los procesos neurobiológicos que intervienen en el Trastorno de Estrés Posttraumático, debido no sólo a la capacidad de la neuroimagen para documentar las anomalías funcionales y estructurales relacionadas con este trastorno, sino también a la posibilidad de determinar los sistemas cerebrales responsables de la clínica de estos pacientes mediante la utilización de mecanismos de provocación sintomatológica.

Las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET), proporcionan un medio muy eficaz para profundizar en la fisiopatología del TEPT, dado que nos permiten conocer las alteraciones que se producen en la perfusión cerebral y/o metabolismo neuronal en relación con los fenómenos de re-experiencia de los eventos traumáticos en estos pacientes. En este contexto, la SPECT cerebral de perfusión permite el estudio del FSCr con estímulos específicos como la activación cognitiva-emocional, mediante el recuerdo del o de los acontecimientos traumáticos desencadenantes de la enfermedad, y ofrece la posibilidad en un futuro de evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos.

Autores como Semple et al han descrito un incremento del FSCr en el córtex orbitofrontal y un menor índice izquierda/derecha de la actividad en hipocampo durante la realización de tareas cognitivas en pacientes con TEPT, aunque estos hallazgos se deben interpretar con cautela debido a la morbilidad asociada por abuso o dependencia de drogas en la población estudiada (135). Estos mismos autores (que siempre utilizaron como grupo control a individuos sanos), en un estudio muy reciente y utilizando también técnicas de activación cognitiva, encuentran un aumento significativo del FSCr en amígdala y circunvolución parahipocampal izquierda, y menor en el córtex frontal, aunque sugieren que el uso concomitante de cocaína en estos pacientes podría tener relación con la activación amigdalalar descrita (137).

Se ha observado un incremento en la reactividad fisiológica de pacientes con TEPT ante la exposición, controlada experimentalmente, a estímulos relacionados con el trauma (habitualmente imágenes, sonidos o técnicas de recuerdo mediante la escritura). La exagerada respuesta autonómica causante de este hecho, frecuentemente incluye un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial (138-140). En nuestro estudio se obtuvo un registro continuo de ambos parámetros durante todo el proceso de activación, dado que su monitorización permitía una estimación objetiva tanto del éxito de la activación como del momento más apropiado para la inyección del radiofármaco. Aunque en todos los individuos estudiados, tanto del grupo de TEPT como del grupo control, hemos observado un aumento en las cifras de frecuencia cardíaca y/o presión arterial, esta elevación ha sido más clara en los pacientes afectados de TEPT.

Rauch et al han demostrado que el recuerdo de eventos traumáticos produce una activación (o incremento del FSCr) de estructuras límbicas, paralímbicas y visuales del hemisferio cerebral derecho, mientras que en el hemisferio izquierdo, el córtex temporal medial y frontal inferior (área de Broca) experimentan una disminución del FSCr (141). Estos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos en otros estudios, que postulan un papel preferencial del hemisferio derecho en la ansiedad y en las funciones cerebrales relacionadas con la emoción (297). Otros trabajos llegaron a evidenciar unos resultados muy semejantes en pacientes con TEPT, observando un aumento del FSCr en amígdala derecha y cíngulo anterior, y una reducción del mismo en el área de Broca,

tras la exposición a condiciones de recuerdo del trauma (142). La activación de las estructuras límbicas y paralímbicas derechas podrían ser las responsables de la sintomatología de estos pacientes, mientras que la desactivación del área de Broca podría estar en relación con la dificultad que muestran para estructurar cognitivamente sus experiencias traumáticas. Por otra parte, la estimulación del córtex visual sugiere que la reexperimentación de estas experiencias requiere la acción de regiones cerebrales sensoriales, lo que probablemente diferencia a estos recuerdos de la memoria visual ordinaria.

Se ha sugerido que la memoria traumática tiende a ser organizada en un nivel perceptual y afectivo con una limitada representación semántica (298), incluyendo fragmentos de tipo emocional y sensorial relacionados con el trauma, que permanecen estables a lo largo del tiempo (299). Estos estudios postulan que la memoria traumática sería codificada de forma diferente a la memoria del resto de los eventos, probablemente a causa del importante componente emocional existente en el momento de la consolidación, de tal forma que puede sustentarse en un sistema cerebral separado constituido fundamentalmente por las estructuras límbicas y paralímbicas, cuyo papel principal correspondería a la amígdala (141,259). En cualquier caso, parece un hecho corroborado que la amígdala tiene la capacidad de controlar la conducta emocional mediante sus proyecciones hacia otras áreas del cerebro, transmitiendo información a regiones del tronco cerebral que controlan los sistemas de respuesta autonómica y neurohormonal (38). Los resultados obtenidos por neuroimagen funcional son discrepantes en cuanto a la existencia o no de activación amigdalár en respuesta al estímulo traumático en pacientes con TEPT. Entre los trabajos que demuestran activación amigdalár, unos observan activación en la amígdala derecha (141,142), mientras otros demuestran activación de la amígdala izquierda (124). Se ha postulado que probablemente la activación de esta estructura esté en relación con la naturaleza de las emociones experimentadas por los pacientes. Así, es posible que la activación de la amígdala sea más fácilmente detectable durante condiciones que evocan fundamentalmente sensaciones de miedo o temor que durante condiciones que produzcan otro tipo de emociones como aversión, culpa o cólera (143). De hecho, la amígdala parece jugar un papel central en el condicionamiento del miedo (259) y en el procesamiento de estímulos relacionados con el miedo o temor (300).

No podemos saber, a la vista de estos trabajos, si la activación observada en la región amigdalар en los sujetos con TEPT es una respuesta específica de estos pacientes ante la evocación de la memoria traumática, o si esta activación refleja una respuesta emocional más intensa en estos individuos con respecto a un grupo control. En estudios de PET con sujetos normales expuestos a situaciones afectivas fuertemente negativas, se encontró activación de la región amigdalар izquierda durante la exposición inicial al estímulo negativo, pero no en exposiciones consecutivas. Si este fenómeno fuera secundario a un proceso de habituación al estímulo negativo, los autores llegan a la conclusión de que la activación de la región amigdalар en los sujetos con TEPT podría reflejar una “falta de habituación” a los estímulos relacionados con el trauma (301).

Los resultados observados en las regiones paralímbicas de pacientes con TEPT, al ser sometidos a estímulos relacionados con el trauma, son muy variables. Se ha observado, en un estudio con PET, una disminución del FSCr en el córtex prefrontal medial (una región de gran relevancia en el ámbito que estamos tratando debido a su capacidad para inhibir la respuesta de la amígdala), así como un incremento del FSCr en el cíngulo anterior, postulando que la activación de esta última estructura nerviosa es una respuesta normal al trauma, y el fracaso de su activación sería un rasgo inherente al TEPT (144). Por el contrario, otros autores, en un estudio con SPECT, demostraron que la neuroactivación producía un aumento del FSCr en cíngulo anterior y córtex prefrontal medial tanto en sujetos con TEPT como aquellos que no lo padecían (124). Asimismo, encontramos en la literatura un trabajo de PET que objetiva un aumento del FSCr en regiones paralímbicas anteriores tanto en sujetos con TEPT como en aquellos que no lo presentaban (aunque sí habían estado expuestos a situaciones estresantes), siendo mayor en el córtex orbitofrontal y polos anteriores temporales en el caso del grupo de TEPT (143). Sin embargo, la activación del córtex orbitofrontal y de los polos temporales anteriores no parece ser específica del TEPT, dado que sujetos sanos o con otros trastornos de ansiedad, también han presentado activación en estas regiones mediante técnicas de provocación sintomatológica (302,303). En esta línea, un estudio realizado sobre individuos sometidos a situaciones altamente estresantes, pero que no cumplían los criterios diagnósticos de TEPT, demostró asimismo un incremento del FSCr en el córtex orbitofrontal y un descenso del FSCr en el área de Broca (304).

Todos estos hallazgos, en definitiva, demuestran la gran variabilidad de resultados obtenidos, en relación probablemente con la escasa estandarización de las técnicas y procesos de activación empleados, así como con el pequeño tamaño de las muestras estudiadas. También es preciso recordar que no nos encontramos ante una entidad nosológica claramente diferenciada. Este trastorno abarca un amplio espectro de síntomas distintos, presenta una frecuente comorbilidad asociada, su etiología es tan variable como distintos son los acontecimientos traumáticos que pueda sufrir un ser humano, carece de predisposición genética y, tanto la edad de aparición como su curso evolutivo, no siguen ninguna regla o patrón conocido. Ante esta realidad, es muy difícil que unas técnicas que se basan en los cambios funcionales que el cerebro humano puede experimentar, y cuya especificidad en otras entidades patológicas muy definidas y largamente estudiadas no es aún la deseable, demuestre unos resultados reproducibles y útiles para la práctica clínica diaria en una enfermedad tan variable y siempre difícil de diagnosticar como el Trastorno de Estrés Postraumático.

Varios estudios han demostrado que individuos completamente sanos presentaban incremento en el FSCr en algunas regiones límbicas y paralímbicas durante el recuerdo de eventos emocionalmente significativos para el individuo. Pardo et al encontraron aumento del FSCr en el córtex orbitofrontal bilateral de sujetos durante el recuerdo de sucesos tristes (305). Lane et al describieron un incremento del FSCr en los polos temporales anteriores durante el recuerdo de situaciones con importante componente emocional para el individuo (306). George et al demostraron que la tristeza transitoria activaba estructuras límbicas y paralímbicas bilateralmente (entre las que se encuentran el cíngulo, el córtex prefrontal medial y el córtex temporal medial), así como el tronco cerebral, el tálamo y los núcleos caudado y putamen. También observaron que la felicidad transitoria estaba asociada con reducción en el FSCr cortical, especialmente en la regiones prefrontal y parieto-temporal bilateral (307). Estos hallazgos son importantes para la comprensión de los sustratos neuronales de las emociones normales y patológicas, aunque hay que recordar que la asociación entre la actividad regional cerebral y un estado emocional transitorio no quiere decir que exista una relación causal entre ambos (307,308). Es posible que los cambios observados en la actividad cerebral sean epifenómenos sin un papel directo en la regulación del humor.

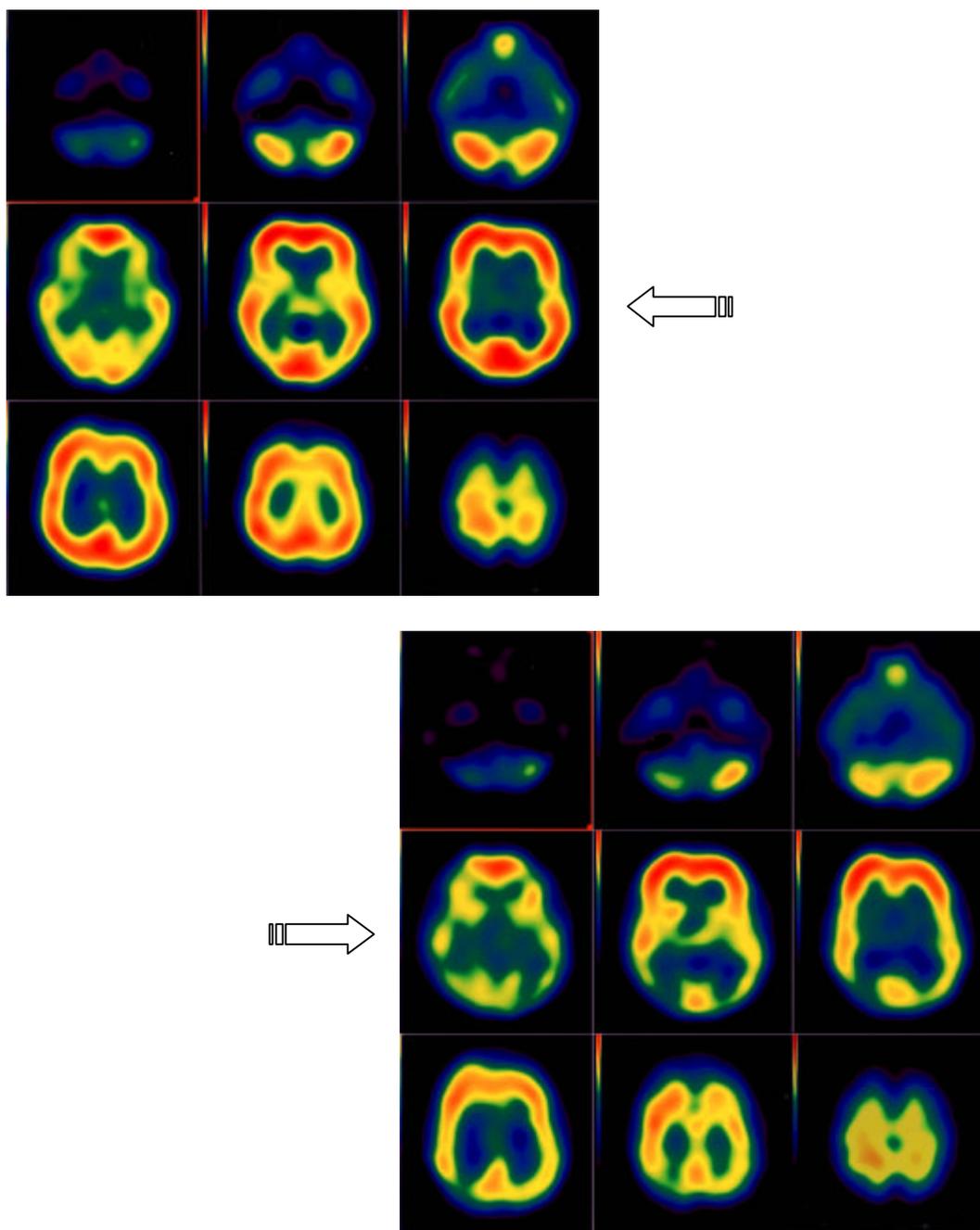
En nuestro estudio, no se ha podido comprobar un incremento en el FSCr de la región medial de los lóbulos temporales (región teórica correspondiente a la amígdala), que pudiera corresponderse con una activación significativa de esta estructura, quizás debido a la poca resolución de la técnica utilizada, como a la diversidad de las emociones expresadas por los pacientes, no siendo preponderantes las vivencias de miedo o temor que, como hemos visto anteriormente, son las que parecen asociarse a la activación amigdalар. Sí hemos podido observar un incremento del FSCr en el córtex visual, tanto de los sujetos con TEPT como de aquellos que no lo sufrían, lo que parece confirmar su implicación no sólo en los fenómenos de reexperimentación del TEPT, sino en general en situaciones de representación mental de un trauma vivido, no siendo necesario padecer la enfermedad para ello. Estos resultados coinciden con los observados en otros estudios (141,309).

Pero el hallazgo más significativo de nuestro estudio ha sido el efecto opuesto de la activación cognitiva-emocional sobre el FSCr en los pacientes con TEPT y en el grupo control. En los pacientes que sufren un TEPT, la activación produce una disminución generalizada del FSCr cortico-subcortical excepto en la corteza visual. Por el contrario, la activación realizada en las mismas condiciones en el grupo control produce una respuesta mayoritariamente contraria, mostrando un incremento del FSCr cortico-subcortical en 20 de un total de 23 regiones. Creemos que la razón de estos hallazgos se encuentra en el distinto nivel de ansiedad alcanzado por los pacientes de ambos grupos durante el proceso de activación. En 1987, Gur et al (310) demostraron una relación en forma de “U” invertida entre el estado de ansiedad, y el flujo sanguíneo cerebral cortical y el metabolismo. Dicho de otra forma, cuando aumenta la ansiedad hasta un nivel bajo o intermedio, se produce un aumento del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral, pero incrementos mayores de ansiedad producen disminución del flujo sanguíneo y del metabolismo. En la misma línea, Zohar et al (311) comprobaron que los desafíos conductuales en los pacientes con TOC se asociaban a un incremento en los niveles de ansiedad y sintomatología obsesiva compulsiva, así como en la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Estos autores demostraron que el FSCr aumenta ligeramente en un determinado grupo de estos pacientes (semejantes a los que sufren una fobia simple) durante la “inundación imaginaria”, pero disminuye bilateralmente en varias regiones corticales durante la exposición “in vivo” al “estímulo

fóbico” (cuando la ansiedad alcanza su máxima puntuación en las medidas subjetivas y autonómicas), sugiriendo que la ansiedad intensa se asocia a una disminución de la actividad cortical. Nuestros resultados apoyan estas hipótesis, tras constatar que la activación cognitiva-emocional en el grupo control da lugar a un estado de ansiedad que podríamos calificar como moderado, basándonos en la sintomatología y en los resultados de la monitorización de los individuos, mientras que en el grupo de TEPT el grado de ansiedad alcanzado habitualmente es muy superior, dando lugar a cambios cuantificables en el FSCr, que incluso ocasionalmente pueden ser objetivados en las imágenes tomográficas (*Figura 20*).

Los factores que pueden intervenir en los cambios percibidos en el FSCr relacionados con los distintos estados de ansiedad son varios. Así, la ansiedad cursa a menudo con un incremento en la frecuencia respiratoria, lo que daría lugar a una hipocapnia secundaria cuyo efecto inmediato sería una disminución en el flujo sanguíneo cerebral, dado que el CO<sub>2</sub> es un potente agente vasodilatador cerebral. Mountz et al observaron que el estímulo fóbico, que ocasiona miedo y ansiedad, produce disminución en el FSCr, pero cuando desaparecía la hiperventilación producida por la ansiedad, los cambios en el FSCr también desaparecían (312). Otros autores, sin embargo, comprobaron disminución en el FSCr en pacientes con TEPT en respuesta a la exposición a estímulos relacionados con el trauma, a pesar de que no presentaban hiperventilación, por lo que no consideran los cambios de PCO<sub>2</sub> como causa de los cambios percibidos (144). En cualquier caso, los posibles cambios del FSCr debidos a la hipocapnia son un importante factor que se debe considerar siempre en los estudios que examinen cambios en la función cerebral asociados con la ansiedad (313).

Por otra parte, los incrementos de frecuencia cardíaca y presión sanguínea tienen una limitada relevancia en el flujo sanguíneo cerebral dada su autoregulación (314), excepto si los cambios de ambos parámetros son tan profundos que pudieran dañar la barrera hematoencefálica, hecho éste no probado que ocurra en situaciones de ansiedad aguda (313). Por último, es bien conocida la participación del sistema nervioso autónomo, especialmente el sistema simpático, en la ansiedad aguda, habiéndose postulado la posibilidad de que la vasculatura cerebral de los pacientes con trastornos de ansiedad sea mucho más sensible a la activación simpática que la de los individuos



**Figura 20.** *SPECT basal y bajo activación emocional en un paciente diagnosticado de TEPT.*

sanos, actuando como vasoconstrictora cerebral (313). Nosotros creemos que los cambios que hemos observado en el FSCr son la consecuencia de la interacción de todos estos factores, y muy probablemente otros que aún desconocemos.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones que es necesario considerar para una correcta interpretación de los resultados obtenidos:

- 
- En primer lugar, y probablemente la limitación más significativa, es el patrón de referencia o “*gold standard*” considerado, un síndrome clínico categorizado en el sistema diagnóstico DSM-IV. La utilización de un cuadro clínico como patrón de referencia supone unas limitaciones metodológicas que son fácilmente deducibles, tratándose de un diagnóstico imperfecto por definición debido a las numerosas variables que pueden intervenir en él. Lamentablemente, en el momento actual, no disponemos de otro patrón de referencia más objetivo para el TEPT, siendo éste un problema inherente a todos los estudios de neuroimagen aplicados al diagnóstico en Psiquiatría. Por lo tanto, la primera explicación a la gran disparidad de resultados obtenidos con estas técnicas, vendría dada por las limitaciones de la nosología psiquiátrica para identificar a grupos sindrómicos definidos que se puedan correlacionar con alteraciones específicas (315).
  - En segundo lugar, existe una gran heterogeneidad interna en los grupos estudiados, que se observa tanto en los diversos trastornos que presentan los pacientes control, como en las diferencias observadas en los pacientes con TEPT en cuanto a la edad de los individuos, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución, historia familiar, síntomas predominantes, etc. Se sabe que todos estos factores pueden estar implicados en las alteraciones observadas en la SPECT, aunque desconocemos de qué manera y en qué sentido podrían haber alterado los resultados obtenidos.
  - En tercer lugar, la utilización del cerebelo como región de referencia, a partir de la cual se obtienen los índices de captación relativa de las regiones de interés consideradas (que traducen el FSCr), es un procedimiento que, aunque muy extendido debido a su clásica consideración como una región teóricamente neutral, últimamente está en entredicho. Se han observado alteraciones en el FSCr del cerebelo en pacientes depresivos (316), lo que sugiere su implicación en funciones que van más allá del simple control del equilibrio o de los movimientos finos.
  - En cuarto lugar, el tamaño de las muestras es pequeño para poder obtener conclusiones categóricas a partir de los resultados obtenidos. Este hecho se agrava si además consideramos la variabilidad interindividual observada. No obstante, el estudio estadístico utilizado tiene en cuenta el pequeño tamaño de las muestras, por

lo que, a pesar del necesario análisis crítico de los resultados, consideramos que éstos no carecen de validez.

- En quinto lugar, la técnica empleada, la única disponible cuando se inició el estudio, presenta una resolución anatómica escasa (ya superada por equipos de nueva factura), que impide obtener regiones de interés de un tamaño lo suficientemente pequeño como para estudiar específicamente determinadas estructuras cerebrales. Sin embargo, se tiene conocimiento de la existencia de amplias redes neuronales interconectadas que serían las responsables de las funciones psíquicas complejas, funciones cuyo deterioro puede estar en la base de los trastornos psiquiátricos. Estos hechos podrían limitar la utilidad de los estudios discriminativos del cerebro mediante pequeñas y selectivas regiones de interés, tendencia mayoritaria en el momento actual y origen también muy probable de la disparidad de resultados observados en la literatura.

Al margen de las alteraciones del FSCr observadas, no se pueden obtener unas conclusiones anatómico-funcionales definitivas, debido probablemente a la gran complejidad de las vías neuronales implicadas y a la amplia variedad de neurotransmisores que intervienen en la fisiopatología del TEPT, responsables últimos de la mayor parte de la sintomatología asociada en estos pacientes, y cuyo papel concreto está por descubrir.

## ***7. Conclusiones***

1. La tomografía cerebral por emisión de fotón único, aplicada al estudio de la perfusión sanguínea cerebral en condiciones basales y tras activación emocional, es un procedimiento sencillo, de alta disponibilidad, bajo coste, y exento de riesgos si se adoptan las precauciones adecuadas, que refleja la compleja disregulación psicobiológica que se produce en los pacientes que sufren un Trastorno de Estrés Postraumático.
2. En condiciones basales, la perfusión sanguínea cerebral cortico-subcortical en los pacientes con Trastorno de Estrés Postraumático se encuentra aumentada de forma generalizada (en 22 de 23 regiones cerebrales estudiadas) con respecto al grupo control considerado. Este hecho probablemente correlaciona con la elevación tónica de la ansiedad y del grado de activación cerebral, y concuerda con estudios publicados que demuestran un aumento del flujo sanguíneo cerebral en los trastornos de ansiedad.
3. El incremento basal de la perfusión sanguínea observado en determinadas regiones cerebrales (córtex frontal bilateral, región del cíngulo y regiones laterales de ambos lóbulos temporales) en los pacientes que sufren un Trastorno de Estrés Postraumático con respecto al grupo control considerado, muestra significación estadística. Sin embargo, las escasas diferencias en su magnitud entre ambos grupos, unido a la dispersión de los valores observados, merman su utilidad diagnóstica.
4. Bajo condiciones de activación emocional, mediante el recuerdo activo e individualizado de los acontecimientos estresantes traumáticos experimentados por cada uno de los pacientes, aquéllos que cumplen criterios diagnósticos de Trastorno de Estrés Postraumático responden con una disminución generalizada de la perfusión sanguínea cerebral cortico-subcortical, excepto a nivel del córtex visual. Por el contrario, en el grupo control el comportamiento fue el opuesto, observándose un aumento generalizado de la perfusión (en 20 de 23 regiones cerebrales estudiadas). Estos hallazgos parecen confirmar el comportamiento de la perfusión sanguínea cerebral en función del grado de ansiedad experimentado por el individuo, aumentando con grados leves o moderados de ansiedad, y disminuyendo cuando la ansiedad alcanza un grado extremo (hecho que ocurre de forma única en los pacientes que sufren un Trastorno de Estrés Postraumático).

cuando se someten a una técnica de activación característica como la empleada en el presente estudio).

5. Las diferencias encontradas en la respuesta a la activación emocional entre el grupo de pacientes que sufren un Trastorno de Estrés Postraumático y el grupo control en determinadas regiones cerebrales (córtex frontal inferior derecho, córtex frontal superior bilateral y región del cíngulo), presentan significación estadística y utilidad para discriminar la presencia o ausencia de enfermedad. Estos hallazgos permiten considerar los cambios individuales que se producen en la perfusión sanguínea cerebral regional, al someterse a condiciones de activación emocional, como una ayuda al diagnóstico en aquellos casos dudosos o en los que se plantee el diagnóstico diferencial con la simulación u otras patologías psicósomáticas complejas.

## ***8. Bibliografía***

1. Ruiz Ogara C. El diagnóstico en Psiquiatría. En: Psiquiatría. Ruiz Ogara C., López Ibor JL, Barcia Saloriero. Barcelona, Editorial Toray, 1982; págs. 446-449.
2. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona, Editorial Masson, 1995.
3. Elstein A, Shulman L, Sprafka S: Medical problem solving: An analysis of clinical reasoning. Cambridge MA, Harvard University Press, 1978.
4. Godoy A. Toma de decisiones y juicio clínico. Editorial Pirámide, Madrid, 1996.
5. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff R, Harkness L: Urinary-free cortisol in posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:145-149.
6. Yehuda R, Boisoneau D, Mason JW, Giller EL: Relationship between lymphocyte glucocorticoid receptor number and urinary-free cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 34:18-25.
7. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, Alliger RJ, Yuth WT, Cohen G, Ziebell S: Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:35-44.
8. Andreasen NC, Swayze VW, Flaum M, Yates WR, Arndt S, McChesney C: Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1008-1015.
9. Owens DG, Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Jagoe JR, Kreel L: Lateral ventricular size in schizophrenia: relationship to the disease process and its clinical manifestations. *Psychol Med* 1985; 15:27-41.
10. Ota T, Maeshiro H, Ishido H, Shimizu Y, Uchida R, Toyoshima R, Ohshima H, Takazawa A, Motomura H, Noguchi T: Treatment resistant chronic psychopathology and CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75:415-427.
11. Pearlson GD, Kim WS, Kubos KL, Moberg PJ, Jayaram G, Bascom MJ, Chase GA, Goldfinger AD, Tune LE: Ventricle-brain ratio, computed tomographic density and brain area in 50 schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:690-697.
12. Pfefferbaum A, Zipursky RB, Lim KO, Zatz LM, Stahl SM, Jernigan TL: Computed tomography evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:633-640.
13. Keilp JG, Sweeney JA, Jacobsen P, Solomon C, St Louis L, Deck M, Frances A, Mann JJ: Cognitive impairment in schizophrenia: specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biol Psychiatry* 1988; 24:47-55.

14. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:211-218.
15. Baxter LR, Schwarz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM.: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:243-250.
16. Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM: Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2:23-28.
17. Weinberger DR, Berman KF: Speculation of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14:157-168.
18. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HCR, Savage CR, Fischman AJ: Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:62-70.
19. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick AD, Davis TL, Jiang A, Cohen MS, Stern CE, Belliveau JW, Baer L, O'Sullivan RL, Savage CR, Jenike MA: Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:595-606.
20. Rauch SL, Savage CR, Brown HD, Curran T, Alpert NM, Kendrick A, Fischman AJ, Kosslyn SM: A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Hum Brain Mapping* 1995; 3:271-286.
21. Malison RT, McDougle CJ, Van Dyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, Price LH, Leckman JF, Innis RB: [<sup>123</sup>I]B-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1359-1361.
22. Dager SR, Steen RG: Applications of magnetic resonance spectroscopy to the investigation of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6:249-266.
23. Daly RJ: Samuel Pepys and posttraumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1983; 143:64-68.
24. Kraepelin E: Psychiatrie: Vol 5: Auflage. Leipzig, Barth, 1886.
25. Mott FW: War Neuroses and Shell Shock. London, Oxford University Press, 1919; págs. 126-127.
26. Southard EE: Shell shock and neuropsychiatric problems. Boston, Leonard, 1919; pág. 309.

27. Myers CS: Shell-shock in France: 1914-1918. Cambridge, Cambridge University Press, 1940.
28. Kardiner A: The Traumatic Neuroses of War. New York, Hoeber, 1941.
29. Grinker RR, Spiegel JP: Men under stress. Philadelphia, Blakiston, 1945.
30. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC, Author, 1952; pág. 40.
31. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed.). Washington, DC, Author, 1968; pág. 48.
32. Horowitz MD, Solomon GF: A prediction of delayed stress response syndrome in Vietnam veterans. *Journal of Social Issues* 1975; 4:67-79.
33. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.). Washington, DC, Author, 1980; págs. 236-237.
34. Andreasen NJC: Posttraumatic stress disorder. En: Comprehensive Textbook of Psychiatry, vol IV. Kaplan HI, Sadock BJ. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985; págs. 918-924.
35. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed., Rev.). Washington, DC, Author, 1987; págs. 247-248.
36. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC, Author, 1994.
37. Pitman RK, Orr SP, Shalev AY: Once bitten twice shy: beyond the conditioning model of PTSD. *Biol Psychiatry* 1993; 33:145-146.
38. van der Kolk BA: The Psychobiology of Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 9):16-24.
39. Axelrod J, Reisine TD: Stress hormones, their interaction and regulation. *Science* 1984; 224:452-459.
40. Kosten TR, Mason JW, Giller EL, Ostroff RB, Harkness L: Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12:13-20.
41. Perry BD, Giller EL, Southwick SM: Altered platelet  $\alpha_2$ -adrenergic binding sites in posttraumatic stress disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1511-1512.
42. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, Heninger GR, Charney DS: Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:266-274.

43. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrinol Rev* 1984; 93: 9779-9783.
44. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW: Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 30:1031-1048.
45. Yehuda R, Kahana B, Binder-Byrnes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL: Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:982-986.
46. Sapolsky RM, Krey L, McEwen BS: Stress down-regulates corticosteroid receptors in a site specific manner in the brain. *Endocrinology* 1984; 114:287-292.
47. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW: Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:83-86.
48. Resnick HS, Yehuda R, Pitman RK, Foy DW: Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1675-1677.
49. McFarlane AC: Control response as a predictor of the development of PTSD following motor vehicle accidents. Presentado en: New York Academy of Sciences; New York, NY, Septiembre 1996.
50. Depue RA, Spoont MR: Conceptualizing a serotonin trait: a behavioral dimension of constraint. *Ann NY Acad Sci* 1986; 487:47-62.
51. Asberg M, Traskman L, Thoren R: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:93-97.
52. Soubrie P: Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behav Brain Sci* 1986; 9:319-364.
53. van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fisler R, Saxe G: Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:517-522.
54. Mann JD: Psychobiologic predictors of suicide. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(12, suppl):39-43.
55. Green AH: Self-destructive behavior in battered children: *Am J Psychiatry* 1978; 135:579-582.
56. Van der Kolk BA, Perry JC, Herman JL: Childhood origins of self-destructive behavior. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1665-1671.
57. Lewis DO. From abuse to violence: psychophysiological consequences of maltreatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:383-391.

58. Baker DG, West SA, Orth DN, Hill KK, Nicholson WE, Ekhtator NN, Bruce AB, Wortman MD, Keck PE Jr, Geraciotti TD Jr: Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22:517-529.
59. Hamner MB, Hitri A: Plasma beta-endorphin levels in post-traumatic stress disorder: a preliminary report on response to exercise-induced stress. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4:59-63.
60. Saxe GN, Chinman G, Berkowitz R, Hall K, Lieberg G, Schwartz J, van der Kolk BA: Somatization in patients with dissociative disorders. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1329-1334.
61. Wilson SN, van der Kolk B, Burbridge J, Fisler R, Kradin R: Phenotype of blood lymphocytes in PTSD suggests chronic immune activation. *Psychosomatics* 1999; 40:222-225.
62. Foy DW, Resnick HS, Sippelle RC, Carroll EM: Premilitary, military, and postmilitary factors in the development of combat-related posttraumatic stress disorder. *Behav Ther* 1987; 10(1):3-9.
63. Atkenson BM, Calhoun KS, Resick PA, Ellis EM: Victims of rape: Repeated assessment of depressive symptoms. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50:96-102.
64. Frank E, Turner SM, Stewart BD, Jacob M, West D: Past psychiatric symptoms and the response to sexual assault. *Compr Psychiatry* 1981; 22:479-487.
65. Bremner MD: Acute and chronic responses to psychological trauma: where do we go from here? (editorial). *Am J Psychiatry* 1999; 156:349-351.
66. Brewin CR, Andrews B, Rose S, Kirk M: Acute stress disorder and posttraumatic stress disorder in victims of violent crime. *Am J Psychiatry* 1999; 156:360-366.
67. Ursano RJ, Fullerton CS, Vance K, Kao T: Posttraumatic stress disorder and identification in disaster workers. *Am J Psychiatry* 1999; 156:353-359.
68. Breslau N, Davis GC, Petas A: Traumatic events and post-traumatic stress disorder in an urban population. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:216-222.
69. Breslau N, Davis GC: Post-traumatic stress disorder in an urban population of young adults: risk factors for chronicity. *Am J Psychiatry* 1992; 149:671-675.
70. Keane TM, Scott WO, Chavoya GA, Lamparski DM, Fairbank JA: Social support in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder: A comparative analysis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53:95-102.
71. Foa EB, Steketee G, Olasov-Rothbaum BO: Behavioral/cognitive conceptualizations of stress disorder. *Behav Ther* 1989; 20:155-176.

72. Litz BT, Keane TM: Information processing in anxiety disorders: Application to the understanding of post-traumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev* 1989; 9:243-257.
73. Resick P, Calhoun K, Atkenson B, Ellis E: Social adjustment in victims of sexual assault. *J Consult Clin Psychol* 1981; 49:705-712.
74. Horowitz M, Wilner N, Álvarez W: Impact of Event Scale: a measure of subjective distress. *Psychosom Med* 1979; 41:209-218.
75. Spitzer RL, Williams JB: Structured clinical interview for DSM-III. New York: Unpublished manuscript; Biometrics Research Department. New York, New York State Psychiatric Institute, 1985.
76. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff K: National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:381-389.
77. Kulka RA, Schelenger WE, Fairbank JA, Hough RL, Jordan BK, Marmoir CR, Weiss DS: National Vietnam veterans readjustment study (NVVRS): Description, current status, and initial PTSD prevalence estimates. Washington, DC, Veterans Administration, 1988.
78. Davidson J, Dudler H, Smith R: Assesment and pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. En: *Biological Assesment and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder*. Edil Giller. Washington, American Psychiatric Press, 1990.
79. DiNardo PA, O'Brien GT, Barlow DH, Waddell MT, Blanchard EB: Reliability of DSM-III anxiety disorders categories using a new structured interview. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1070-1074.
80. Derogatis LR: SCL-90R. Administration, Scoring and Procedures manual, II. Towson, Md, Clinical Psychometric Research, 1983.
81. González de Rivera JL, de las Cuevas C, Monterret AL, et al: Stress Reactivity in the general population. *Eur J Psychiatry* 1993; 7:5-11.
82. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370.
83. Feifel H, Strack S, Tong Nagy V: Coping strategies and associated features of medically ill patients. *Psychosom Med* 1987; 49:616-625.
84. Suurmeijer TP, Doeglas DM, Briancon S, Krijnen WP, Krol B, Sanderman R, Moum T, Bjelle A, Van Den Heuvel WJ: The measurement of social support in the "European Research on Incapacitating Diseases and Social Support": the development of the Social Support Questionnaire for Transactions (SSQT). *Soc Sci Med* 1995; 40:1221-1229.

85. Ruiz MA, Bacon E: Design and validation of the "Quality of life questionnaire" ("Cuestionario de calidad de vida"): A generic health-related Quality of life instrument. *Eur J Psychol Assessment* 1993; 9:19-32.
86. Taylor GJ, Bagby RM, Ryan DP, Parker JD, Doody KF, Keefe P: Criterium validity of the Toronto Alexitimia Scale. *Psychosom Med* 1988; 50:500-509.
87. Sappolsky RM: Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. Cambridge, MIT Press, 1992.
88. Lerer B, Bleich A, Kotler M: Posttraumatic stress disorder in Israeli combat veterans: effect of phenylzine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:976-981.
89. Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL: Thallium-201 brain tumor imaging: a comparative study with pathological correlation. *J Nucl Med* 1987; 28:47-52.
90. Brismar T, Collins VP, Kesselberg M: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells: *Brain Res* 1989; 500:30-36.
91. Pérez-Castejón MJ, Rodríguez de Paterna L, Meroño Mañas E, Carreras Delgado JL: Aplicación del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en oncología. *Rev Esp Med Nucl* 1994; 13:4-16.
92. Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW, Velchik MG, Billings J, Pan S, Noto R, Rausch : In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med* 1990; 31:573-579.
93. Holman BL, Devous MD: Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nucl Med* 1992; 33:1888-1904.
94. Abi-Dargham A, Laruelle M, Seibyl J, Rattner Z, Baldwin RM, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Bremner JD, Hyde TM, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB: SPECT measurement of benzodiazepine receptors in human brain with [ $^{123}\text{I}$ ]iomazenil: kinetic and equilibrium paradigms. *J Nucl Med* 1994; 35:228-238.
95. Abi-Dargham A, Gandelman M, Zoghbi SS, Laruelle M, Baldwin RM, Randall P, Zea-Ponce Y, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB: Reproducibility of SPECT measurement of benzodiazepine receptors in human brain with [ $^{123}\text{I}$ ]iomazenil. *J Nucl Med* 1995; 36:167-175.
96. Bremner JD, Baldwin R, Horti A, Staib LH, Ng CK, Tan P-Z, Zea-Ponce Y, Zoghbi S, Seibyl JP, Soufer R, Charney DS, Innis RB: Quantitation of benzodiazepine receptor binding with PET [ $^{11}\text{C}$ ]iomazenil and SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]iomazenil: preliminary results of a direct comparison in healthy human subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999; 91:79-91.
97. Kaschka W, Feistel H, Ebert D: Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by iomazenil SPECT. *J Psychiatr Res* 1995; 29:427-434.

98. Kuikka JT, Pitkanen A, Lepola U, Partanen K, Vainio P, Bergstrom KA, Wieler HJ, Kaiser KP, Mittlebach L, Koponen H: Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Commun* 1995; 16:273-280.
99. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS: Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1120-1126.
100. Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: localization of I-123 iodophenyalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* 1980; 21:947-952.
101. Hill TC, Holman BL, Lovett R, O'Leary DH, Front D, Mahistretti P, Zimmerman RE, Moore S, Clouse ME, Wu JL, Lin TH, Baldwin RM: Initial experience with SPECT (single photon emission computerized tomography) of the brain using N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine: concise communication. *J Nucl Med* 1982; 23:191-195.
102. Obrist WD, Thompson HK, Wang HS, Wilkinson WF: Regional cerebral blood flow estimated by xenon-133 inhalation. *Stroke* 1975; 6:245-256.
103. Devous MD Sr, Stokely EM, Bonte FJ: Quantitative imaging of regional cerebral blood flow by dynamic single-photon tomography. En: Radionuclide imaging of the brain. Holman BL. New York, Churchill Livingstone, 1985; págs. 135-162.
104. Ballinger I: Preparation of <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO (Letter). *J Nucl Med* 1990; 31:1892.
105. Costa DC, Ell PJ: Brain blood flow in Neurology and Psychiatry. London, Churchill Livingstone, 1992.
106. Biersack HJ, Linke D, Brassell F, Reichmann K, Kurthen M, Durwen HF, Reuter BH, Wappenschmidt J, Stephan H: Technetium 99m HM-PAO brain SPECT in epileptic patients before and during unilateral hemispheric anesthesia (wada test). Report of three cases. *J Nucl Med* 1987; 28:1763-1767.
107. Ell PJ, Hocknell JM, Jarritt PH, Cullum I, Lui D, Campos-Costa D, Nowotnik DP, Pickett RD, Canning LR, Neirinckx RD: A <sup>99m</sup>Tc-labelled radiotracer for the investigation of cerebral vascular disease. *Nucl Med Commun* 1985; 6:437-441.
108. Andersen AR, Friberg H, Knudsen KB, Barry DI, Paulson OB, Schmidt JF, Lassen NA, Neirinckx RD: Extraction of [<sup>99m</sup>Tc]-d,1-HM-PAO across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:S44-S51.
109. Yonekura Y, Ishizu K, Okazawa H, Tanaka F, Hattori N, Sadato N, Tsuchida T, Nishizawa S, Tamaki N, Nagamine T, Konishi J, Shibasaki H: Simplified quantification of regional cerebral blood flow with <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT and continuous arterial blood sampling. *Ann Nucl Med* 1996; 10:177-183.

110. Lévillé J, Demonceau G, De Roo M, Rigo P, Taillefer R, Morgan RA, Kupranick D, Walovitch RC: Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, Part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. *J Nucl Med* 1989; 30:1902-1910.
111. Ishizu K, Yonekura Y, Magata Y, Okazawa H, Fukuyama H, Tanaka F, Hattori N, Kitano H, Fujita T, Tamaki N, Konishi J: Extraction and retention of technetium-99m-ECD in human brain: dynamic SPECT and oxygen-15-water PET studies. *J Nucl Med* 1996; 37:1600-1604.
112. Siennicki-Lantz A, Lilja B, Elmstahl S: How to interpret differing cerebral blood flow patterns estimated with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO and  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPET in a healthy population. *Nucl Med Commun* 1999; 20:219-226.
113. Huglo D, Rousseaux M, Leys D, Fialdes P, Steinling M: Regional cerebral blood flow imaging: A quantitative comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -bicisate with  $^{133}\text{Xe}$  using single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14(suppl. 1):S76-S83.
114. Walovitch RC, Franceschi M, Picard M, Cheesman EH, Hall KM, Makuch J, Watson MW, Zimmerman RE, Watson AD, Ganey MV: Metabolism of  $^{99m}\text{Tc}$ -L,L-ethyl cysteinyl dimer in healthy volunteers. *Neuropharmacology* 1991; 30:283-292.
115. Yonekura Y, Tsuchida T, Sadato N, Nishizawa S, Iwasaki Y, Mukai T, Konishi J, Shibasaki H: Brain perfusion SPECT with  $^{99m}\text{Tc}$ -bicisate: comparison with PET measurement and linearization based on permeability-surface area product model. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14(suppl. 1): S58-S65.
116. Raichle ME, Grubb RL Jr, Gado MH, Eichling JO, Ter Pogossian MM: Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch Neurol* 1976; 33:523-526.
117. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW 2d, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS: Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon  $^{133}$  single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:943-958.
118. Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I: Regional xenon  $^{133}$  cerebral blood flow and technetium  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:695-702.
119. Lucey JV, Costa DC, Adshead G, Deahl M, Busatto G, Gacinovic S, Travis M, Pilowsky L, Ell PJ, Marks IM, Kerwin RW: Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on  $^{99m}\text{Tc}$ HMPAO single photon emission tomography (SPET). *Br J Psychiatry* 1997; 171:346-350.

120. Lucey JV, Costa DC, Blanes T, Busatto GF, Pilowsky LS, Takei N, Marks IM, Ell PJ, Kervin RW: Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *Br J Psychiatry* 1995; 167:629-634.
121. Liberzon I, Taylor SF, Fig LM, Koeppe RA: Alteration of corticothalamic perfusion ratios during a PTSD flashback. *Depression and Anxiety* 1996/1997; 4:146-150.
122. Yingling CD, Skinner JE: Selective regulation of thalamic sensory relay nuclei by nucleus reticularis thalami. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 41:476-482.
123. Krystal JH, Bennett A, Bremner JD, Southwick S, Charney DS: Toward a cognitive neuroscience of dissociation and altered memory function in post-traumatic stress disorder. En: *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal adaptation to PTSD*. Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY. New York, Raven Press, 1995; págs. 239-269.
124. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, Koeppe RA, Fig LM: Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry* 1999; 45:817-826.
125. Sachinvala N, Kling A, Suffin S, Lake R, Cohen M: Increased regional cerebral perfusion by <sup>99m</sup>Tc hexamethyl propylene amine oxime single photon emission computed tomography in post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 2000; 165:473-479.
126. Dorow R, Horowski R, Paschelke G, Amin M, Braestrup C: Severe anxiety induced by FG 7142, a  $\beta$ -carboline ligand for benzodiazepine receptors (letter). *Lancet* 1983; 2:98-99.
127. Weizman R, Tanne Z, Granek M, Karp L, Golomb M, Tyano S, Gavish M: Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol* 1987; 138:289-292.
128. McMillan TM: Minor head injury. *Curr Opin Neurol* 1997; 10:479-483.
129. Levin HS, Grossmannn RG, Rose JE, Teasdale G: Long-term neuropsychological outcome of closed head injury. *J Neurosurg* 1979; 50:412-422.
130. Brooks N, Campsie L, Symington C, Beattie A, McKinlay W: The five year outcome of severe blunt head injury: a relative's view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:764-770.
131. Oder W, Goldenberg G, Spatt J, Podreka I, Binder H, Deecke L: Behavioural and psychosocial sequelae of severe closed head injury and regional cerebral blood flow: a SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:475-480.

132. Formisano R, Pantano P, Passafiume D, Vinicola V, Scanderbeg AC, Floris R, Martini S: La sindrome frontale post-traumatica: studio di flusso cerebrale e correlazioni neuropsicologiche. *Rivista di Neurobiologia* 1998; 44:51-55.
133. Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J, Gomez Mont F, Cancro R: Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1985; 142:564-571.
134. Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G: Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33:227-235.
135. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Morris E, Compton B, Muswick G, Nelson D, Donovan B, Leisure G, Berridge M, Miraldi F, Schulz SC: Preliminary report: Brain blood flow using PET in patients with posttraumatic stress disorder and substance-abuse histories. *Biol Psychiatry* 1993; 34:115-118.
136. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Compton-Toth B, Morris E, Donovan B, Muswick G, Nelson D, Garnett ML, Sharkoff J, Leisure G, Miraldi F, Schulz SC: Attention and regional cerebral blood flow in posttraumatic stress disorder patients with substance abuse histories. *Psychiatry Res* 1996; 67:17-28.
137. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Donovan B, Muzic RF Jr, Rugle L, McCutcheon K, Lewis C, Liebling D, Kowaliw S, Vapenik K, Semple MA, Flener CR, Schulz SC: Higher brain blood flow at amygdala and lower frontal cortex blood flow in PTSD patients with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normals. *Psychiatry* 2000; 63:65-74.
138. Blanchard EB, Kolb LC, Prins A: Psychophysiological responses in the diagnosis of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:97-101.
139. Orr SP, Lasko NB, Metzger LJ, Ahern CE, Berry NJ, Pitman RK: Psychophysiological assessment of women with posttraumatic stress disorder resulting from childhood sexual abuse. *J Consult Clin Psychol* 1998; 68:906-913.
140. Pitman RK, Orr SP, Forgue DF, Altman B, de Jong JB, Herz LR: Psychophysiological responses to combat imagery of Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder versus other anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 1990; 99:49-54.
141. Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischman AJ, Jenike MA, Pitman RK: A symptom provocation study of Posttraumatic Stress Disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:380-387.

142. Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, Macklin ML, Pitman RK: Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder: a positron emission tomographic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:233-241.
143. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM, Metzger LJ, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK: Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 1999; 156:575-584.
144. Bremner JD, Staib LH, Kaloupek D, Southwick SM, Soufer R, Charney DS: Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 1999; 45:806-816.
145. Costa DC, Ell PJ, Cullum ID, Jarritt PH: The in vivo distribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO in normal man. *Nucl Med Commun* 1986; 7:647-658.
146. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, ICRP Publication 53. *Annals of the ICRP*, 1987; 18 (1-4).
147. Sharp PF, Smith FW, Gemmel HG, Lyall D, Evans NT, Gvozdanovic D, Davidson J, Tyrrell DA, Pickett RD, Neirinckx RD: Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies. *J Nucl Med* 1986; 27:171-177.
148. Soundy RG, Tyrrell DA, Pickett RD, Stabin M: The radiation dosimetry of  $^{99m}\text{Tc}$ -exametazime. *Nucl Med Commun* 1990; 11:791-799.
149. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, ICRP Publication 80. *Annals of the ICRP*, 1998; 28 (3).
150. Vestergren E, Jacobson L, Mattsson S, et al.: Biokinetics and dosimetry of Tc-99 m HM-PAO in children. En: Fifth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. CONF-910529. S-Stelsom A, Watson EE. Oak Ridge, TN, Oak Ridge Associated Universities, 1991; págs. 444-456.
151. Villanueva Meyer J, Thompson D, Mena I, Marcus CS: Lacrimal gland dosimetry for the brain imaging agent technetium-99m-HMPAO. *J Nucl Med* 1990; 31:1237-1239.
152. Nowotnick DP, Canning LR, Cunning SA, Harrison RP, Higley B, Nechvatal G, Pickett RD, Piper IM, Bayne VJ, Froster AM, Weisner PS, Neirinck RD, Volkert WA, Troutner DE, Holmes RA: Development of  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceutical for cerebral blood flow imaging. *J Nucl Med* 1985; 6:499-506.
153. Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, Volkert WA, Foster AM, Weisner PS, Marriott JA, Chaplin SB: Technetium-99m

- d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* 1987; 28:191-202.
154. Jurisson S, Schelemper EO, Troutner DE, Canning LR, Nowotnik DP, Neirinckx RD: Synthesis, characterization and X ray structural determinations of technetium (V) oxo tetradentate amineoxime complexes. *Inorg Chem* 1986; 25:543-549.
  155. Billingham MW, Abrams DN: Stereoisomers of HMPAO versus primary and secondary forms of technetium <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *J Nucl Med Technol* 1992; 19:102-103.
  156. Vukicevic N, Veselinovic D, Vanlic-Razumenic N: Studies of the formation of technetium and bivalent tin complexes of HMPAO. Determination of dissociation constants of HMPAO. En: *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*. Nicolini M, Bandoli G, Mazzi U. Verona, Cortina International, 1990; págs. 375-380.
  157. Feinstein Jaffe I, Boazi M, Tor Y: Assessment of the purity of d,l HM-PAO from diastereomeric mixtures using NMR techniques. *J Nucl Med* 1989; 30:106-109.
  158. Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB: The retention of [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection. A kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:S13-S22.
  159. Ballinger JR, Reid RH, Gulenchyn KY: Technetium-99m HM-PAO stereoisomers: differences in interaction with glutathione. *J Nucl Med* 1988; 29:1998-2000.
  160. Ballinger JR, Gulenchyn KY, Reid RH: Radiopharmaceutical factors in the variable quality of [<sup>99m</sup>Tc]HM-PAO images of the brain. *J Nucl Med* 1990; 31:118-122.
  161. Hung JC, Volkert WA, Holmes RA: A kinetic analysis of the Tc99m-d,l-HMPAO decomposition in aqueous media. *J Nucl Med* 1987; 28:593.
  162. Andersen AR, Friberg H, Schmidt JF, Hasselbalch SG: Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HMPAO compared to xenon-133. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:S69-S81.
  163. Inugami A, Kanno I, Uemura K, Shishido F, Murakami M, Tomura N, Fujita H, Higano S: Linearization correction of <sup>99m</sup>Tc-labeled hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: comparison of C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation steady-state method measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:S52-S60.
  164. Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Fujita T, Fukuyama H, Ishikawa M, Kikuchi H, Konishi J, Andersen AR, Lassen NA: SPECT with [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:S82-S89.

165. O'Carrol RE, Moffoot AP, Van Beck M, Dougall N, Murray C, Ebmeier KP, Goodwin GM: The effect of anxiety induction on the regional uptake of 99mTc-exametazime in simple phobia as shown by single photon emission tomography. *J Affect Disord* 1993; 28:203-210.
166. Rubin RT. In Reply: Single photon emission computed tomography in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:500.
167. Metz CE: Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8:283-298.
168. Wolf ME, Alavi A, Mosnain AD: Pain dermatological an allergic conditions in post-traumatic stress disorder. *Research Communicatives in Psychology, Psychiatry and Behavior* 1988; 13:237-240.
169. Benedikt RA, Kolb LC: Preliminary findings on Chronic pain and post-traumatic stress disorders. *Am J Psychiatry* 1986; 143:908-910.
170. Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, Saunders BE, Best CL: Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:984-991.
171. Vrana S, Lauterbach D: Prevalence of traumatic events and post-traumatic psychological symptoms in a nonclinical sample of college students. *J Trauma Stress* 1994; 7:289-302.
172. Solomon SD, Davidson JR: Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 9):5-11.
173. Perkonigg A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU: Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:46-59.
174. Amir M, Sol O: Psychological impact and prevalence of traumatic events in a student sample in Israel: the effect of multiple traumatic events and physical injury. *J Trauma Stress* 1999; 12:139-154.
175. Green BL, Rowland JH, Krupnick JL, Epstein SA, Stockton P, Stern NM, Spertus IL, Steakley C: Prevalence of posttraumatic stress disorder in women with breast cancer. *Psychosomatics* 1998; 39:102-111.
176. Koltek M, Wilkes TC, Atkinson M: The prevalence of posttraumatic stress disorder in an adolescent inpatient unit. *Can J Psychiatry* 1998; 43:64-68.
177. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L: Post-traumatic stress disorder in the general population. Findings of the epidemiologic catchment area survey. *N Engl J Med* 1987; 317:1630-1634.
178. Health status of Vietnam veterans. I. Psychosocial characteristics. The Centers for Disease Control Vietnam Experience Study. *JAMA* 1988; 259:2701-2707.

179. Goldber J, True WR, Eisen SA, Henderson WG: A twin study of the effects of the Vietnam War on posttraumatic stress disorder. *JAMA* 1990; 263:1227-1232.
180. Ross MC, Wonders J: An exploration of the characteristics of post-traumatic stress disorder in reserve forces deployed during Desert Storm. *Arch Psychiatr Nurs* 1993; 7:265-269.
181. Rosen LN, Wright K, Marlowe D, Bartone P, Gifford RK: Gender differences in subjective distress attributable to anticipation of combat among U.S. Army soldiers deployed to the Persian Gulf during Operation Desert Storm. *Mil Med* 1999; 164:753-757.
182. Kinzie JD, Sack W, Angell R, Clarke G, Ben R: A three year follow-up of Cambodian young people traumatized as children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28:501-504.
183. Saigh PA: The validity of the DSM-III posttraumatic stress disorder classification as applied to children. *Journal of Abnormal Psychology* 1989; 98:189-192.
184. Madakasira S, O'Brien KF: Acute posttraumatic stress disorder in victims of a natural disaster. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175:286-290.
185. Green BL, Lindy JD, Grace MC, Glesser GC, Leonard AC, Korol M, Winget C: Buffalo Creek survivors in the second decade: Stability of stress symptoms. *Am J Orthopsychiatry* 1990; 60:43-54.
186. McFarlane AC: Long-term psychiatric morbidity after a natural disaster. *Med J Aust* 1986; 145:561-563.
187. Ursano RJ, McCarroll JE: The nature of the traumatic stressor: handling dead bodies. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:396-398.
188. Marmar CR, Weiss DS, Metzler TJ, Ronfeldt HM, Foreman C: Stress responses of emergency services personnel to the Loma Prieta earthquake Interstate 880 freeway collapse and control traumatic incidents. *J Trauma Stress* 1996; 9:63-85.
189. McCarroll JE, Fullerton CS, Ursano RJ, Hermsen JM: Posttraumatic stress symptoms following forensic dental identification: Mt Carmel, Waco, Texas. *Am J Psychiatry* 1996; 153:778-782.
190. Sutker PB, Uddo M, Brailey K, Allain AN, Errera P: Psychological symptoms and psychiatric diagnoses in Operation Desert Storm troops serving Graves registration duty. *J Trauma Stress* 1994; 7:159-171.
191. Sutker PB, Uddo M, Brailey K, Vasterling JJ, Errera P: Psychopathology in war-zone deployed and nondeployed Operation Desert Storm troops assigned graves registration duties. *J Abnorm Psychol* 1994; 103:383-390.

192. Kilpatrick DG, Saunders BE, Veronen LJ, Best CL, Von JM: Criminal victimization: Lifetime prevalence, reporting to police, and psychological impact. *Crime and Delinquency* 1987; 33:479-488.
193. Golding JM, Taylor DL, Menard L, King MJ: Prevalence of sexual abuse history in a sample of women seeking treatment for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000; 21:69-80.
194. Engel CC, Engel AL, Campbell SJ, McFall ME, Russo J, Katon W: Posttraumatic stress disorder symptoms and precombat sexual and physical abuse in Desert Storm veterans. *J Nerv Ment Di* 1993; 181:683-688.
195. McLeer SV, Deblinger E, Atkins MS, Foa EB, Ralphe DL: Post-traumatic stress disorder in sexually abused children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27:650-654.
196. Marais A, de Villiers PJ, Möller AT, Stein DJ: Domestic violence in patients visiting general practitioners--prevalence, phenomenology, and association with psychopathology. *S Afr Med J* 1999; 89:635-640.
197. Scrignar CB: Post-traumatic stress disorder: Diagnosis, Treatment, and legal issues. New York, Praeger, 1989.
198. Southwick SM, Morgan CA, Darnell A, Bremner D, Nicolau AL, Nagy LM, Charney DS: Trauma-related symptoms in veterans of Operation Desert Storm: a 2-year follow-up. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1150-1155.
199. Solomon Z: Back to the front: recurrent exposure to combat stress and reactivation of post-traumatic stress disorder. En: Post-traumatic stress disorder. Wolf M, Nossaim A. New York, American Psychiatric Press, 1990; págs. 114-124.
200. Cannon WB: The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American Journal of Physiology* 1914; 33:356-372.
201. Selye H: Homeostasis and the reactions to stress: A discussion of Walter B. Cannon's contributions. En: The Life and Contributions of Walter Bradford Cannon 1871-1945. New York, State University of New York, Downstate Medical Center, 1975.
202. Burges Watson IP, Hoffman L, Wilson GV: The neuropsychiatry of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1988; 152:164-173.
203. Kolb LC: A neuropsychological hypothesis explaining posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:989-995.
204. van der Kolk BA, Greenberg M, Boyd H, Krystal J: Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: Toward a psychobiology of post traumatic stress. *Biol Psychiatry* 1985; 20:314-325.

205. Wang S: Traumatic stress and attachment. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640:164-169.
206. De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, Boring AM, Jenkins FJ, Ryan ND: A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part I: Biological stress systems. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1259-1270.
207. Spivak B, Vered Y, Graff E, Blum I, Mester R, Weizman A: Low platelet-poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:840-845.
208. Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Baum A: Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents *Psychosom Med* 2000; 62:423-434.
209. Southwick SM, Morgan CA, Charney DS, High JR: Yohimbine use in a natural setting: effects on posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46:442-444.
210. Mann JJ, Brown RP, Halper JP, Sweeney JA, Kocsis JH, Stokes PE, Bilezikian JP: Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in patients with endogenous depression and psychomotor agitation. *N Engl J Med* 1985; 313:715-720.
211. Lerer B, Ebstein RP, Shestatsky, Shemesh Z, Greenberg D: Cyclic AMP signal transduction in posttraumatic stress disorder. *Am J psychiatry* 1987; 144:1324-1327.
212. Boscarino JA, Chang J: Electrocardiogram abnormalities among men with stress-related psychiatric disorders: implications for coronary heart disease and clinical research. *Ann Behav Med* 1999; 21:227-234.
213. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Mason JW: Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 187:366-369.
214. Yehuda R, Boiseneau D, Lowy MT, Giller EL: Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:583-593.
215. Joseph MH, Kennett GA: Corticosteroid response to stress depends upon increased tryptophan availability. *Psychopharmacology* 1983; 79:79-81.
216. Davis LL, Clark DM, Kramer GL, Moeller FG, Petty F: D-fenfluramine challenge in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:928-930.
217. Perry SW, Cella DE, Falkenberg J, Heidrich G, Goodwin C: Pain perception in burn patients with stress disorder. *J Pain Symptom Manage* 1987; 2:29-33.
218. Pitman RK, Orr SP, van der Kolk BA: Analgesia: a new dependent variable for the biological study of posttraumatic stress disorder. En: Posttraumatic stress disorder:

- etiology, phenomenology and treatment. Wolf ME, Mosnaim AD. Washington DC, American Psychiatric Press, 1990; págs. 141-147.
219. Trimble MR: Neuropsychiatry. Chichester, John Wiley & Sons, 1981.
220. Mayer DJ, Price DD, Rafii A: Antagonism of acupuncture analgesia in man with the narcotic antagonist naloxone. *Br Res* 1977; 121:368-372.
221. Levine JD, Gordon NC, Fields HL: The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2:654-657.
222. Moretti C, Fabbri A, Gnessi L, Cappa M, Calzolari A, Fraioli F, Grossman A, Besser GM: Naloxone inhibits exercise-induced release of PRL and GH in athletes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18:135-138.
223. Rose RM: Psychoendocrinology. En: Williams' Textbook of Endocrinology. Wilson JD, Foster DW. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985.
224. Friedman MJ: Posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 9:33-36.
225. Morgan CA, Wang S, Mason J, Southwick SM, Fox P, Hazlett G, Charney DS, Greenfield G: Hormone profiles in humans experiencing military survival training. *Biol Psychiatry* 2000; 47:891-901.
226. Mason J, Southwick S, Yehuda R, Wang S, Riney S, Bremner D, Johnson D, Lubin H, Blake D, Zhou G: Elevation of serum free triiodothyronine, total triiodothyronine, thyroxine-binding globulin, and total thyroxine levels in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:629-641.
227. Mason J, Weizman R, Laor N, Wang S, Schujovitsky A, Abramovitz-Schneider P, Feiler D, Charney D: Serum triiodothyronine elevation with posttraumatic stress disorder: a cross-cultural study. *Biol Psychiatry* 1996; 39:835-838.
228. Wang S, Mason J, Southwick S, Johnson D, Lubin H, Charney D: Relationships between thyroid hormones and symptoms in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med* 1995; 57:398-402.
229. Wang S, Mason J: Elevations of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat-related posttraumatic stress disorder: replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med* 1999; 61:131-138.
230. Santolino E, Gozalo A, Mingote JC, López C, González E, Puche J: Signo distinto en la correlación tirotrópica/tiroxina libre según el género en pacientes con estrés crónico (abstract). *Química Clínica* 2001; 20:328.
231. Watson IP, Muller HK, Jones IH, Bradley AJ: Cell-mediated immunity in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Med J Aust* 1993; 159:513-516.

232. Ironson G, Wynings C, Schneiderman N, Baum A, Rodríguez M, Greenwood D, Benight C, Antoni M, LaPerriere A, Huang HS, Klimas N, Fletcher MA: Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew. *Psychosom Med* 1997; 59:128-141.
233. Inoue-Sakurai C, Maruyama S, Morimoto K: Posttraumatic stress and lifestyles are associated with natural killer cell activity in victims of the Hanshin-Awaji earthquake in Japan. *Prev Med* 2000; 31:467-473.
234. Laudenslager ML, Aasal R, Adler L, Berger CL, Montgomery PT, Sandberg E, Wahlberg LJ, Wilkins RT, Zweig L, Reite ML: Elevated cytotoxicity in combat veterans with long-term post-traumatic stress disorder: preliminary observations. *Brain Behv Immun* 1998; 12:74-79.
235. Everson MP, Shi K, Aldrige P, Bartolucci AA, Blackburn WD: Is there immune dysregulation in symptomatic Gulf War veterans?. *Z Rheumatol* 2000; 59(suppl 2):II/124-126.
236. Everson MP, Kotler S, Blackburn WD: Stress and immune dysfunction in Gulf War veterans. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876:413-418.
237. Maes M, Lin AH, Delmeire L, Van Gastel A, Kenis G, De Jongh R, Bosmans E: Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry* 1999; 45:833-839.
238. Kawamura N, Kim Y, Asukai N: Supression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:484-486.
239. Swaize VW II, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC: Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1992; 31:221-240.
240. Altschuler LL, Conrad A, Hauser P, Li X, Guze BH, Denikoff K, Tourtellotte W, Post R: Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:482-483.
241. Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Figiel GS, Husain MM, Shaw SA, Na C, Boyko OB, McDonald WM, Nemeroff CB, Ellinwood EH Jr: Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991, 3:387-391.
242. Uhde TW, Boulenger JP: Caffeine model of panic. En: *New Directions in Affective Disorders*. Lerer B, Gershon S. New York, NY, Springer-Verlag, 1989; págs. 410-413.
243. Drevets WC, Videen TQ, MacLeod AK, Haller JW, Raichle ME: PET images of blood flow changes during anxiety: correction. *Science* 1992; 256:1696.

244. Bremner JD, Davis M, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS: Neurobiology of posttraumatic stress disorder. En: American Psychiatric Press Review of Psychiatry, vol. 12. Oldham JM, Riba MB, Tasman A. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1993.
245. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE: Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 1990; 10:2897-2902.
246. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE: Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992; 32:756-765.
247. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, Delaney RC, McCarthy G, Charney DS, Innis RB: MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:973-981.
248. Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, Orr SP, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Pitman RK: Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40:1091-1099.
249. Villareal G, King CY: Brain imaging in posttraumatic stress disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6:131-145.
250. van der Kolk BA: The body keeps the score: Memory and the evolving psychobiology of posttraumatic stress. *Harvard Rev Psychiatry* 1994; 1:253-265.
251. Smith RC, Kadewari RP: Neurological soft signs and response to risperidone in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40:1056-1059.
252. Cox CS: Neuropsychological abnormalities in obsessive compulsive disorder and their assessment. *Int Rev Psychiatry* 1997; 9:45-65.
253. Hollander E, Weiller F, Cohen L, Kwon JH, DeCaria CM, Liebowitz MR, Stein DJ: Neurological soft signs in social phobia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1996; 9:182-185.
254. Teicher MH, Ito Y, Glod CA, Surrey J, Sweet C: Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 821:160-175.
255. Gurvits TV, Gilbertson MW, Lasko NB, Tarhan AS, Simeon D, Macklin ML, Orr SP, Pitman RK: Neurologic soft signs in chronic posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:181-186.
256. Pitman RK, Shalev AY, Orr SP: Post-traumatic stress disorder: emotion, conditioning, and memory. En: The Cognitive Neurosciences. Gazzaniga MS. Cambridge, Mass, MIT Press, 2000; págs. 1133-1147.

- 
257. Mesulam M-M: Patterns in behavioral neuroanatomy: Association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. En: Principles of Behavioral Neurology. Mesulam M-M. Philadelphia, Davis, 1985; págs. 1-70.
258. Roland P: Cortical representation of pain. *Trends in Neuroscience* 1992; 15:3-5.
259. LeDoux JE: Information flow from sensation to emotion: plasticity of the neural computation of stimulus value: Emotion and the amigdala. En: The Amigdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction. Aggleton JP. New York, Wiley-Liss, 1992; págs. 339-351.
260. Bremner JD, Innis RB, Ng CK, Staib LH, Salomon RM, Bronen RA, Duncan J, Southwick SM, Krystal JH, Rich D, Zubal G, Dey H, Soufer R, Charney DS: Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:246-254.
261. Kety SS: Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *Am J Med* 1950; 8:205-217.
262. King BD, Sokoloff L, Wechsler RL: The effect of 1-epinephrine and 1-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. *J Clin Invest* 1952; 31:273-279.
263. Reiman EM, Fusselman MJ, Fox PT, Raichle ME: Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. *Science* 1989; 243:1071-1074.
264. Wik G, Wiesel FA: Regional brain glucose metabolism: Correlations to biochemical measures and anxiety in patients with schizophrenia [published erratum appears in *Psychiatry Res* 1992; 45:65]. *Psychiatry Res* 1991; 40:101-114.
265. Giordani B, Boivin MJ, Berent S, Betley AT, Koeppe RA, Rothley JM, Modell JG, Hichwa RD, Kuhl DE: Anxiety and cerebral cortical metabolism in normal persons. *Psychiatry Res* 1990; 35:49-60.
266. Gottschalk LA, Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, Reynolds CA, Herrera DB: Positron-emission tomographic studies of the relationship of cerebral glucose metabolism and the magnitude of anxiety and hostility experienced during dreaming and waking. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3:131-142.
267. Lou HC, Edvinsson L, McKenzie ET: The concept of coupling blood flow to brain function: revision required?. *Ann Neurol* 1987; 22:289-297.
268. Nauta WJH: The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res* 1971; 8:167-187.
269. De la Fuente Rodrigo, JM: Metabolismo cerebral de la glucosa en el trastorno límite (boderline) de la personalidad (2ª de dos partes). *Anales de Psiquiatría* 1999; 15:299-314.

270. Risberg J, Maximilian VA, Prohovnik I: Changes in cortical activity patterns during habituation to a reasoning test. *Neuropsychologia* 1977; 15:793-798.
271. Risberg J, Ingvar DH: Patterns of activation in the grey matter of the dominant hemisphere during memorizing and reasoning: a study of regional cerebral blood flow during psychological testing in a group of neurologically normal patients. *Brain* 1973; 96:737-756.
272. Weinberg DR, Berman KF, Zec RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, I: regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:114-124.
273. Mathew RJ, Wilson WH, Daniel DG: The effect of nonsedating doses of diazepam on regional cerebral blood flow. *Biol Psychiatry* 1985; 20:1109-1116.
274. Townsend RE, Prinz PN, Obrist WD: Human cerebral blood flow during sleep and waking. *J Appl Physiol* 1973; 35:620-625.
275. Deutsch G, Eisenberg HM: Focal blood flow changes in recovery from coma. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7:29-34.
276. Fowles DC: The three arousal model: implications of Gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology* 1980; 17:87-104.
277. Bench CJ, Dolan RJ, Friston KJ, Frakowiak RSJ: State and trait abnormalities of regional blood flow in depression determined by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13:503.
278. Heaton RK: Wisconsin card sorting test manual. Odessa, Fla. Psychological Assessment Resources, 1981.
279. Ebmeier KP, Blackwood DH, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot AP, O'Carroll RE, Goodwin GM: Single-photon emission computed tomography with <sup>99m</sup>Tc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33:487-495.
280. Rubin P, Holm S, Friberg L, Videbeck P, Andersen HS, Bendtsen BB, Stromso N, Larsen JK, Lassen NA, Hemmingsen R: Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. A regional cerebral blood flow study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:987-995.
281. Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, González-Monclus E: Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994; 35:935-941.

282. Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Heninger GR, Hoffer PB: Visual stimulation increases technetium-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med* 1991; 32:210-215.
283. Goldenberg G, Podreka I, Steiner M, Willmes K: Patterns of regional cerebral blood flow related to memorizing of high and low imagery words—an emission computer tomography study. *Neuropsychologia* 1987; 25:473-485.
284. Schadel A, Fischer M: Measurement of regional cerebral blood flow and accentuation of the primary auditory cortex with single photon emission computed tomography. *Arch Otorhinolaryngol* 1989; 246:205-209.
285. Pantano P, Di Piero V, Ricci M, Fieschi C, Bozzao L, Lenzi GL: Motor stimulation response by technetium-99m hexamethyl-propylene amine oxime split-dose method and single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1992; 19:939-945.
286. Burt RW, Win RM, Cikrit DF, Reddy RV: Carotid artery disease: evaluation with acetazolamide-enhanced 99mTc-HMPAO SPECT. *Radiology* 1992; 182:461-466.
287. Geaney DP, Soper N, Shepstone BJ, Cowen PJ: Effect of central cholinergic stimulation on regional cerebral blood flow in Alzheimer disease. *Lancet* 1990; 335:1484-1487.
288. Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robins E: A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984; 310:683-685.
289. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, Perlmutter J: The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:469-477.
290. Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RS, Dolan RJ: Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 1994; 368:633-635.
291. Kapur S, Craick FI, Jones C, Brown GM, Houle S, Tulving E: Functional role of the prefrontal cortex in retrieval of memories: A PET study. *NeuroReport* 1995; 6:1880-1884.
292. Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, Craik FI, Habib R, Houle S: Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2012-2015.
293. Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, Maisog JM, Underleider LG, Mentis MJ, Pietrini P, Schapiro MB, Haxby JV: Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* 1995; 269:218-221.
294. Montaldi D, Mayes A, Barnes A, Wilson L, Hadley D, Patterson J, Wyper D: Use of HMPAO to investigate memory function in patients with amnesia. En: SPECT in

- Neurology and Psychiatry. De Deyn P, Dierckx RA, Alavi A, Pickut BA. London, John Libbey & Company Ltd, 1997; págs. 57-66.
295. Tikofsky RS, Hellman RS: Brain single photon emission computed tomography: Newer activation and intervention studies. *Sem Nucl Med* 1991; 21:40-57.
296. Klemm E, Friederici A, Pávics L, Biersack HJ: A study of syntactic and semantic aspects of language processing using 99mTc-ECD and high resolution SPECT. *J Nucl Med* 1996; 37:280P.
297. Silberman EK, Weingartner H: Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain Cogn* 1986; 5:322-353.
298. van der Kolk BA, van der Hart O: The intrusive past: the flexibility of memory and the engraving of trauma. *Am Imago* 1991; 48:425-454.
299. van der Kolk BA, Fisler RE: Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: overview and exploratory study. *J Trauma Stress* 1995; 8:505-525.
300. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA: Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998; 18:411-418.
301. Taylor SF, Liberzon I, Fig L, Minoshima S, Koeppe RA: The effect of emotional content on visual recognition memory: a PET study. *Neuroimage* 1998; 8:188-197.
302. Cottraux J, Gérard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, Galy G, Millet P, Labbé C, Lavenne F, Bouvard M, Mauguière F: A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res* 1996; 60:101-112.
303. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, Fischman AJ, Manzo PA, Moretti C, Jenike MA: A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:20-28.
304. Fischer H, Wik G, Fredrikson M: Functional neuroanatomy of robbery re-experience: affective memories studied with PET. *Neuroreport* 1996; 7:2081-2086.
305. Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME: Neural correlates of self-induced dysphoria. *Am J Psychiatry* 1993; 150:713-719.
306. Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ: Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 1997; 154:926-933.
307. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM: Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 1995; 152:341-351.
308. Goldman-Rakic PS: Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci* 1988; 11:137-156.

- 
309. Kosslyn SM, Shin LM, Thompson WL, McNally RJ, Rauch SL, Pitman RK, Alpert NM: Neural effects of visualizing and perceiving aversive stimuli: a PET investigation. *Neuroreport* 1996; 7:1569-1576.
  310. Gur RC, Gur RE, Resnick SM, Skolnick BE, Alavi A, Reivich M: The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7:173-177.
  311. Zohar J, Insel TR, Berman KF, Foa EB, Hill JL, Weinberger DR: Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge. Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:505-510.
  312. Mountz JM, Modell JG, Wilson MW, Curtis GC, Lee MA, Schmalt S, Kuhl DE: Positron emission tomographic evaluation of cerebral blood flow during state anxiety in simple phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:501-504.
  313. Mathew RJ, Wilson WH: Anxiety and cerebral blood flow. *Am J Psychiatry* 1990; 147:838-849.
  314. Strandgaard S, Paulson OB: Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15:413-416.
  315. Ortuño F, Barroilhet S, Cervera-Enguix S: ¿Qué ha aportado la Neuroimagen funcional mediante SPECT y PET en los trastornos afectivos?. En: *Neuroimagen en Psiquiatría (Avances neurocientíficos y realidad clínica, volumen V)*. Palomo T, Beninger RJ, Jiménez-Arriero MA, Huertas E, Archer T. Madrid, Editorial CYM, 2002; págs. 75-96.
  316. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RSJ, Dolan RJ: The anatomy of melancholia focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992; 22:607-615.