



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO: PRESENTE Y FUTURO

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF
POST TRAUMATIC STRESS
DISORDER: PRESENT AND FUTURE

GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO

Autora: Ana María Moreno Fernández

Directoras: Dra. Elena Castro Fernández
Dra. Fuencisla Pilar Cuéllar

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	4
4. SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN IMPLICADOS	4
4.1. SISTEMA SEROTONÉRGICO	5
4.2. SISTEMA GLUTAMATÉRGICO	6
4.3. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	7
5. CIRCUITOS IMPLICADOS EN EL CONTROL DEL ESTRÉS	9
5.1. CIRCUITOS DE APRENDIZAJE DEL MIEDO/IDENTIFICACIÓN DE AMENAZA...11	
5.2. CIRCUITOS DE PROCESAMIENTO CONTEXTUAL	12
5.3. CIRCUITOS DE REGULACIÓN EMOCIONAL	13
5.4. EJE HIPOTALÁMICO–PITUITARIA–ADRENAL Y PLASTICIDAD	14
6. FARMACOTERAPIA ACTUAL y PROBLEMÁTICA DE LOS FÁRMACOS ACTUALES.....	16
6.2 Otros fármacos utilizados en la práctica clínica	17
6.2.1. Benzodiazepinas	17
6.2.2 Antipsicóticos atípicos.....	18
7. INVESTIGACIONES RECIENTES RELACIONADAS CON EN EL ESTRÉS	
POST- TRÁUMÁTICO	18
7.1 Fármacos alternativos para el Estrés Post-Traumático	18
7.1.1. Propranolol	18
7.2.1. Hidrocortisona	19
7.1.3. Opioides	19
7.2. Potenciales fármacos para el tratamiento	21
7.2.1. Ketamina	21
7.2.2. Cannabinoides	22
7.2.3. Ácido grasos poliinsaturados omega 3	26
7.2.4. Terapia Cognitivo Conductual con potenciadores	26
8. CONCLUSIONES	27

1. RESUMEN

El Trastorno por Estrés Postraumático constituye un desorden psiquiátrico con gran impacto en la funcionalidad y en la calidad de vida de las personas que lo padecen y para el que, en la actualidad, los recursos terapéuticos son escasos y no siempre eficaces.

La evidencia clínica, apoya la aplicación de la sertralina y la paroxetina como agentes farmacológicos de primera línea para el tratamiento del Trastorno por Estrés Postraumático. Sin embargo, la discreta intensidad de sus efectos y de su eficacia, hacen que estén lejos de constituir un tratamiento ideal. El objetivo de este trabajo es realizar un análisis de los resultados que ha venido teniendo la farmacoterapia actual en la práctica clínica, así como una revisión de los fármacos investigados más recientemente y de las bases neurobiológicas que sustentan su potencial terapéutico.

ABSTRACT

Post-Traumatic Stress Disorder represents a psychiatric disorder with a major impact on the functionality and quality of life of people who suffer from it and for whom, currently, therapeutic resources are scarce and not always effective.

Clinical evidence supports the use of sertraline and paroxetine as first-line pharmacological agents for the treatment of PTSD. However, the discreet intensity of their effects and their effectiveness make them far from being the ideal treatment. The objective of this work is to carry out an analysis of the results of existing pharmacotherapy in clinical practice, as well as a review of the most recently investigated drugs and the neurobiological bases underpinning their therapeutic potential.

Palabras clave: Trastorno por Estrés Postraumático, serotonina, glutamato, cannabinoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Key words: Posttraumatic Stress Disorder, serotonin, glutamate, cannabinoids, selective serotonin reuptake inhibitors.

2. INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) es la dolencia psiquiátrica que se desarrolla con mayor frecuencia en personas que se han visto expuestas a sucesos traumáticos. Más del 70% de la población mundial adulta ha experimentado algún evento traumático a lo largo de su vida, y el 31% lo han hecho en cuatro o más ocasiones. La prevalencia de TEPT varía mucho en función del contexto social y país de residencia, oscilando entre el 1.3 y el 12.2% (Shalev, et al., 2017).

En España, según el estudio epidemiológico *ESEMeD – España (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* por sus siglas en inglés), la prevalencia del TEPT era del 2.2% a lo largo de la vida y la prevalencia en 12 meses, del 0.6%. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros países de nuestro entorno como Alemania, y ligeramente menores que los resultados globales del ESEMeD, en el que la prevalencia-vida del TEPT fue del 2.5% y la prevalencia-año del 1.1% (Alonso y Lepine, 2007), siendo España el país con menor prevalencia del trastorno en el momento del estudio (Darves-Bornoz et al., 2008).

El evento traumático más notificado fue el accidente de tráfico (14.1%, con un riesgo asociado del 1.2%), mientras que las agresiones sexuales fueron las que asociaron mayor riesgo de desarrollar TEPT (16.5%, con una prevalencia del 2.6%). El riesgo global de presentar TEPT tras la exposición a un evento traumático fue de 3.3%. Por otra parte, los sucesos traumáticos a los que correspondía la mayor proporción de casos de TEPT eran la muerte inesperada de un ser querido (36.4%) y las agresiones sexuales (17.2%). En cuanto a diferencias de prevalencia asociadas al género, la población de género femenino presenta (respecto a la de género masculino) un menor riesgo global de exposición a evento traumático, pero una mayor probabilidad de desarrollar TEPT tras la exposición. Otros factores que asocian mayor riesgo de exposición a evento traumático son, entre otros: bajo nivel socio-económico, bajo nivel educativo, estar divorciado, viudo o desempleado (Olaya et al., 2015).

En cuanto al TEPT como trastorno psiquiátrico, resulta importante señalar que constituye una entidad recategorizada en los últimos años, pasando de integrarse dentro de los Trastornos de Ansiedad en el DSM-IV, a constituir por sí misma una entidad diagnóstica en el DSM-V, (American Psychiatric Association, 2013) dentro de los *Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés (revisado en Hill, et al., 2018)*.

Se define como un desorden psiquiátrico que se desarrolla en determinados individuos secundariamente a la exposición a una experiencia traumática que implique peligro para la propia vida o la de otros, lesión grave o violencia sexual; ya sea real o solo una amenaza; o bien sea una experiencia directa o indirecta (American Psychiatric Association, 2013; Sheynin y Liberzon, 2017). Inmediatamente después de dicha experiencia, muchas personas experimentan algunos síntomas típicos de estrés postraumático que, normalmente, con el paso del tiempo desaparecen (Thomas y Stein, 2017). Sin embargo, en un subconjunto de pacientes éstos síntomas perduran, interfiriendo con su actividad normal y empeorando notablemente su calidad de vida, resultando en la instauración del trastorno desadaptativo que aquí se trata, el TEPT.

Estos pacientes con antecedente de uno o varios sucesos traumáticos, desarrollan, siempre *a posteriori*, una serie de síntomas que pueden agruparse en cuatro categorías según su naturaleza. Cuando alguna categoría sintomatológica perdura más de un mes, constituyen criterio diagnóstico de TEPT (American Psychiatric Association, 2013; Sheynin y Liberzon, 2017).

Entre los síntomas que se presentan más frecuentemente en estos pacientes se incluyen (American Psychiatric Association, 2013):

- 1) Síntomas de intrusión relacionados con el evento traumático:
 - Recuerdos angustiosos, recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso.
 - Sueños angustiosos recurrentes y/o terrores nocturnos.
 - Reacciones disociativas (*flashbacks* o escenas retrospectivas), en las que el sujeto re-experimenta el suceso y actúa o siente como si éste se estuviera repitiendo.
 - Malestar psicológico intenso o prolongado ante la presencia de factores internos o externos que simbolizan o se parecen de alguna manera a los presentes en el suceso.
 - Reacciones fisiológicas intensas ante factores similares a los presentes en el suceso.

- 2) Síntomas de evitación persistente a estímulos asociados al suceso:
 - Evitación de recuerdos, pensamientos o sentimientos relacionados con el suceso.
 - Evitación de recordatorios externos (personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos, situaciones), que despiertan recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos asociados al mismo.

- 3) Síntomas cognitivos negativos y trastornos del estado de ánimo asociados al suceso, que comienzan o empeoran a raíz del mismo.

- 4) Alteración del nivel de alerta y reactividad asociada al suceso:
 - Irascibilidad y arrebatos de furia (que se manifiestan como agresiones físicas o verbales contra otras personas u objetos).
 - Actitud imprudente y autodestructiva.
 - Hipervigilancia.
 - Reactividad exagerada.
 - Problemas de concentración.
 - Trastornos del sueño.

Por su parte, el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades 10), define el TEPT (F62.0) como un trastorno que surge como respuesta tardía o diferida a un acontecimiento estresante o situación (tanto breve como prolongada) de naturaleza extraordinariamente amenazadora o catastrófica, que causaría malestar generalizado en la prácticamente cualquier persona. Típicamente se caracterizaría por episodios de reviviscencia del trauma, embotamiento emocional, conductas evitativas, hiperactividad vegetativa, y ansiedad y depresión concomitantes. El periodo de

latencia entre el suceso traumático y el inicio del trastorno varía desde unas semanas a varios meses (aunque no suele superar los seis meses). Su curso es fluctuante y, aunque la mayoría de pacientes se recuperan, una proporción de ellos presenta un curso crónico que evoluciona hacia una transformación persistente de la personalidad (Organización Mundial de la Salud, 1992).

El TEPT en definitiva, comporta una enfermedad psiquiátrica importante, tanto por su prevalencia como por la enorme repercusión funcional que supone para la persona que la padece y, para la que además, contamos con pocas opciones de tratamiento.

En este sentido, durante los últimos años se ha venido intensificando la búsqueda de nuevas terapias farmacológicas para este trastorno. De la gran variedad de medicamentos que se han estudiado, únicamente una parte están indicados para ello, aunque solo son parcialmente eficaces en determinados pacientes, y mínimamente en otros (Thomas y Stein, 2017).

Esta circunstancia, junto con el hecho de que de todas las personas que experimentan eventos traumáticos similares solo una proporción desarrollen TEPT, hace pensar que un mayor y mejor conocimiento de las bases neurobiológicas de la enfermedad resulta crucial tanto para su comprensión, como para el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas. Para ello, cobra especial importancia poner en valor la investigación traslacional (Schmidt, 2015), y en línea con esto mismo, comenzaremos la revisión con un pequeño análisis descriptivo de las supuestas bases neurobiológicas del TEPT.

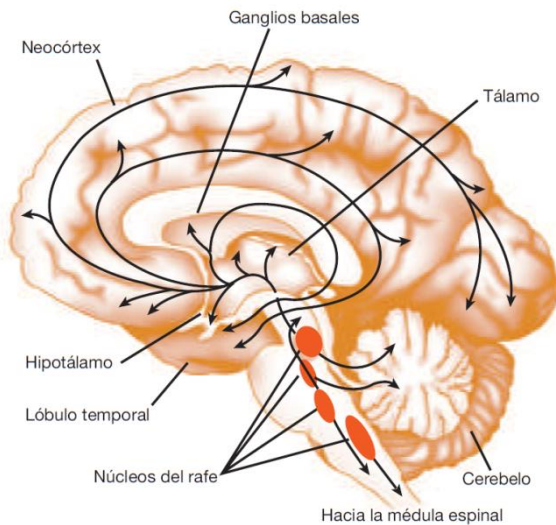
3. OBJETIVOS

Recientemente se han venido estudiando las regiones cerebrales y sistemas neuroendocrinos y de neurotransmisores involucrados en la sintomatología del TEPT (Thomas y Stein, 2017), con objeto de mejorar la comprensión de los mecanismos implicados en su desarrollo, así como de desarrollar nuevas y mejores estrategias terapéuticas (Liberzon & Abelson, 2016; Duval, et al., 2015). Por ello, el objetivo de este trabajo es la realización de una revisión de los principales circuitos neuronales y mecanismos neurobiológicos que parecen estar implicados en el desarrollo y mantenimiento del TEPT y que, hoy por hoy, constituyen la diana para el desarrollo de nuevas terapias. Además se revisará la farmacoterapia actual y los últimos avances en este campo.

4. SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN IMPLICADOS

Aunque son muchos los neurotransmisores implicados directamente o indirectamente en el TEPT, a continuación describiremos algunos de los más relevantes.

4.1. Sistema serotoninérgico



La 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) es una amina biógena que se sintetiza y actúa en diversos tejidos. Céntrandonos única y exclusivamente en el sistema nervioso central (SNC), los somas de las neuronas serotoninérgicas se localizan a nivel de los núcleos del rafe y proyectan a distintas áreas del cerebro entre las que se incluyen: el hipocampo, el tálamo, el hipotálamo, los ganglios basales y diversas áreas de la corteza, entre otras (Figura 1).

Figura 1. Principales vías serotoninérgicas en el cerebro humano. Estas vías se originan en los núcleos del rafe y proyectan a todo el sistema nervioso central, incluida la médula espinal. *Tomada de Flórez y Pazos, 2014.*

Tras su síntesis y liberación, la serotonina puede activar los receptores serotoninérgicos, ser recaptada al interior de la neurona mediante el transportador localizado tanto en la terminación nerviosa como en el rafe, y degradarse por acción de la monoaminoxidasa (MAO) intra y extraneuronal.

La serotonina actúa sobre receptores de siete tipos diferentes (5-HT₁ a 5-HT₇) entre los que, además, se han podido distinguir cinco subtipos de receptores 5-HT₁ (5-HT_{1A} a 5-HT_{1F}) y tres de receptores 5HT₂ (5-HT_{2A} a 5-HT_{2C}). Con excepción del receptor 5-HT₃ (receptor ionotrópico), el resto de los receptores serotoninérgicos están acoplados a diferentes proteínas G (Gi/o, Gq o Gs), dependiendo del tipo de receptor serotoninérgico.

En función de su localización se pueden clasificar en receptores presinápticos y postsinápticos. La activación de los receptores presinápticos en el rafe (autorreceptores), que son del subtipo 5-HT_{1A}, inhibe la actividad neuronal bioeléctrica de la neurona, mientras que los receptores 5-HT_{1B} se localizan en el terminal sináptico comportándose como autorreceptores en varias regiones cerebrales e inhibiendo la liberación de 5-HT. Todos los receptores serotoninérgicos se localizan también a nivel postsináptico comportándose como heterorreceptores.

En cuanto a sus acciones farmacológicas, dada la gran variedad de receptores y su amplia distribución, cabe esperar que sean complejas y diversas. Concretamente y, en lo referente a la esfera psíquica, la serotonina está implicada en la regulación de las emociones y el control de la ansiedad, a través de los receptores 5-HT₁ en áreas límbicas y, en menor medida, de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₆. Por otra parte, su implicación es especialmente importante en la patogenia y el tratamiento de la depresión (receptores 5-HT₁, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄ y el transportador de 5-HT). También hay datos que sugieren la intervención de la 5-HT, por medio de varios tipos de

receptores, en la regulación de la actividad cognitiva y en la fisiopatología de algunos estados psicóticos (Berumen, et al., 2012; Meneses, 2015)

Es de destacar también su papel en la regulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) en el cual la 5-HT regula la secreción de hormonas (adrenocorticotropina (ACTH), gonadotropinas, hormona del crecimiento, prolactina y melanocortina), la termogénesis, el control de temperatura y los ciclos vigilia/sueño (receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃ y 5-HT₇).

4.2. Sistema glutamatérgico

El glutamato es el principal neurotransmisor de naturaleza excitatoria en el SNC. Se libera mediante un mecanismo dependiente de Ca²⁺ y es captado por los astrocitos (transportador glial de glutamato, EAAT1/2) o por el terminal nervioso (EAAT3) reduciendo la concentración extracelular de glutamato (Figura 2A).

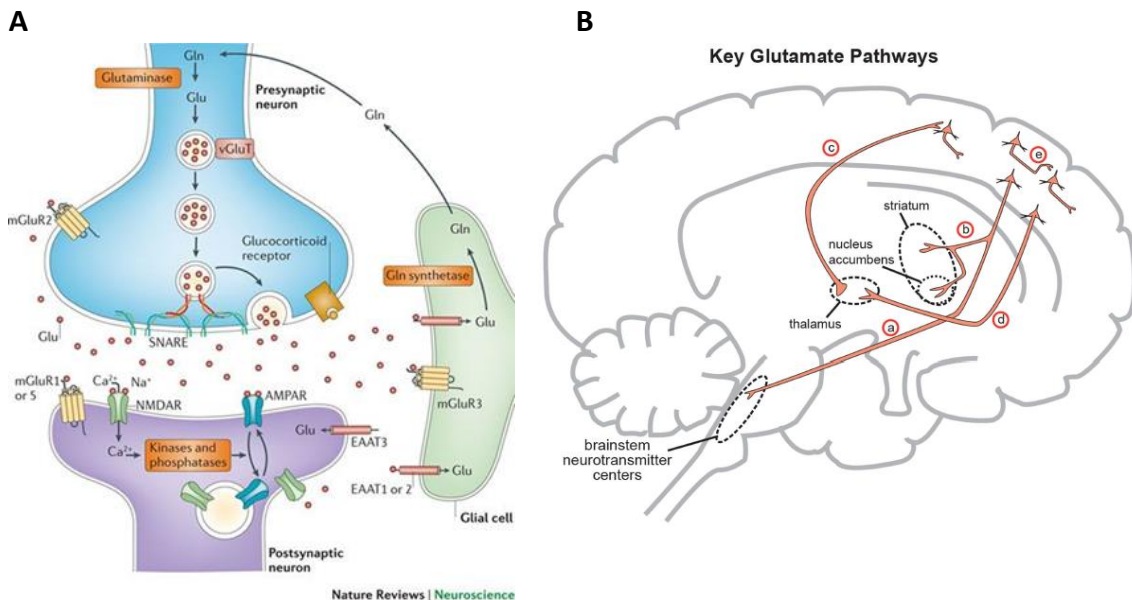


Figura 2. A) Sistema de neurotransmisión glutamatérgica. Se representan los receptores ionotrópicos (NMDA y AMPA), los receptores metabotrópicos mGlu2, mGlu1/5 y mGlu3, y los transportadores EAAT1/2 (localizados en la glía) y los EAAT3 (localizados en la neurona postsináptica). Tomada de Popoli, et al., 2011. B) Principales vías glutamatérgicas en el cerebro humano. Vías descendentes: (a) desde la corteza prefrontal a los núcleos localizados en el tallo cerebral (rafe, *Locus coeruleus*, área tegmental ventral, y substantia nigra), que regulan la liberación de diferentes neurotransmisores; (b) desde la corteza prefrontal a los núcleos estriado y accumbens; y (d) desde la corteza prefrontal al tálamo. Vías ascendentes: (c) vía tálamo-cortical; y (e) vías intracorticales. Tomado de Schwartz, et al., 2012.

Entre los receptores de glutamato, distinguimos dos familias: los ionotrópicos, NMDA (*N*-metil-D-aspartato), AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxiazolpropiónico) y kainato (KAR), que actúan como canales de cationes; y los metabotrópicos (mGluR1-mGluR8), acoplados a proteínas G, que modifican la respuesta de los canales de membrana y modulan las concentraciones de segundos mensajeros.

Los receptores mGlu, se clasifican en tres grupos (I, II y III). Los del grupo I (mGluR1/mGluR5), acoplados a Gq, están implicados en fenómenos de plasticidad sináptica y son claves para el desarrollo de la memoria espacial y son responsables de

la neurotoxicidad cerebral, al potenciar el daño secundario a la activación de NMDARs cuando ésta es suprafisiológica (Harvey y Shahid, 2012). Los del grupo II (mGlu2/mGlu3), acoplados a proteínas Gi/o, están situados en lugares extrasinápticos de las neuronas glutamatérgicas y actúan como auto y heterorreceptores modulando, principalmente, la liberación de glutamato/GABA con objeto de evitar niveles neurotóxicos (Harvey y Shahid, 2012; Musazzi, et al., 2013). Finalmente, los del grupo III (mGlu4/mGlu6/mGlu7/mGlu8) son heterogéneos. Los receptores mGlu4, mGlu7 y mGlu8, actúan como autorreceptores, inhibiendo la liberación de glutamato, y como heterorreceptores (Harvey y Shahid, 2012; Musazzi et al., 2013).

Los receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA y Kainato) median principalmente la transmisión rápida por glutamato y están implicados en la regulación de la actividad de las redes sinápticas. Estos receptores se sitúan en la membrana de una misma neurona, de forma que la activación de los receptores no NMDA, con su consiguiente despolarización, cuando es persistente, termina por activar también a los receptores NMDA. Su activación está implicada en los procesos de *potenciación a largo plazo* (LTP) que se considera la base neurofisiológica de los procesos de memoria y aprendizaje.

Numerosas vías nerviosas utilizan glutamato (Figura 2B). Especial importancia revisten las vías descendentes largas, que se originan en las células piramidales de la corteza y se proyectan al núcleo estriado, sistema límbico, diencefalo y estructuras del tronco del encéfalo. También las vías sensoriales aferentes (auditivas y periféricas), vías de proyección del hipocampo al septo, neuronas intraestriatales e intrahipocámpicas, e interneuronas de la médula espinal (Schwartz et al., 2012).

En función de esta localización, la neurotransmisión glutamatérgica resulta clave en la respuesta a estrés mediada por el eje HPA: inhibe la actividad HPA mediante señalización GABAérgica; facilita la secreción de corticosterona y ACTH; además puede inhibir la actividad del eje HPA sobre el hipotálamo mediante la activación, a nivel subcortical, de neuronas GABAérgicas que proyectan al núcleo paraventricular del hipotálamo. Todas estas alteraciones que se producen en la transmisión glutamatérgica tras la exposición al trauma pueden contribuir de alguna manera al desarrollo y persistencia de TEPT, creando un circuito de retroalimentación negativa, que en parte se perpetúa por un tono excitatorio/glutamatérgico anormalmente disminuido en el cortex prefrontal medial (Pitman et al., 2012) y el hipocampo (Musazzi et al., 2013; Pitman et al., 2012; Popoli et al., 2011).

En conclusión, las alteraciones en el sistema glutamatérgico se han relacionado con varias patologías del SNC entre las que se incluye la depresión, ansiedad, esquizofrenia y el estrés postraumático.

4.3. Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (eCB) es un sistema lipídico neuromodulador, constituido por dos receptores diferentes (CB₁ y CB₂); dos ligandos endógenos: anandamida (AEA), y 2-araquidonilglicerol (2-AG); y los enzimas que intervienen en su metabolismo: la amidohidroxilasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MGL) (revisado en Ibarra-Lecue et al., 2018). A diferencia de los otros sistemas de neurotransmisión los

ligandos no se almacenan en vesículas, si no que se sintetizan a demanda en la neurona postsináptica y son liberados al espacio intersináptico desde el que difunden y actúan sobre los receptores CB₁ de los axones terminales (Katona y Freund, 2012) (Figura 3).

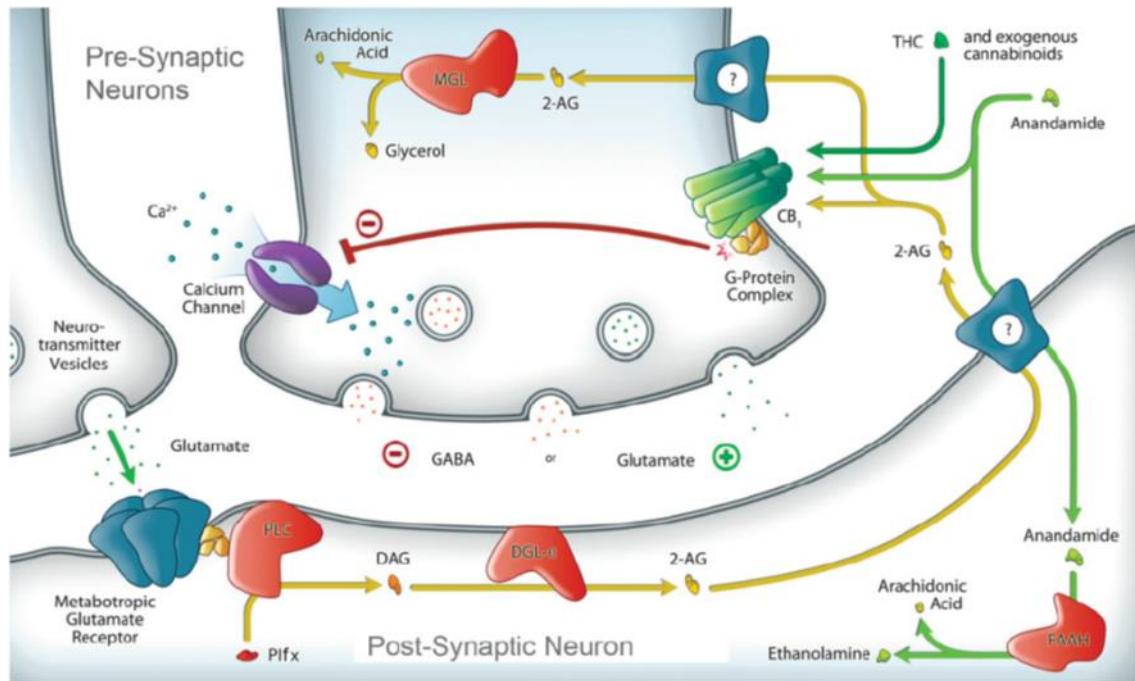


Figura 3. Potencial mecanismo de la señalización retrógrada del sistema endocannabinoide. El 2-AG una vez liberado de la neurona postsináptica actúa retrógradamente activando los receptores CB₁ en el terminal presináptico de las neuronas glutamatérgicas y/o GABAérgicas, inhibiendo indirectamente la liberación de sus neurotransmisores a través del bloqueo de canales de calcio. La MGL degrada 2-AG, y la FAAH degrada anandamida. 2-AG: 2-araquidonilglicerol, DAG: diacilglicerol, DGL-1: diacilglicerol lipasa, MGL: monoacilglicerol lipasa, FAAH: amidohidroxilasa de ácidos grasos, Pifx: precursor de los fosfolípidos de membrana, PLC: fosfolipasa C, THC: tetrahidrocannabinol. Tomado de Russo & Hohmann, 2013.

Los dos subtipos de receptores cannabinoides CB₁ y CB₂ se encuentran acoplados a proteínas Gi/o, que estimulan negativamente a la adenil cilcasa, activan canales de K⁺ e inhiben canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes. Sin embargo, a día de hoy, los más relevantes desde un punto de vista clínico en las patologías del SNC son los receptores CB₁, cuya activación resulta en la inhibición, transitoria o sostenida, de la liberación de neurotransmisores a la hendidura sináptica (Hill et al., 2018). Aunque estos receptores CB₁ pueden encontrarse en múltiples tipos de neuronas, ejercen sus principales acciones mediante la modulación de la transmisión nerviosa rápida mediada por glutamato/GABA (Hill et al., 2018; Katona y Freund, 2012). De hecho, es su presencia en terminaciones nerviosas de esta naturaleza en regiones relevantes para el control de la ansiedad y el condicionamiento del miedo, lo que hace que los receptores CB₁ representen una potencial diana terapéutica en el tratamiento del TEPT (véase apartado 7.2.2.).

En definitiva, en el SNC los endocannabinoides endógenos modulan funciones superiores como la ingesta, la ansiedad, el aprendizaje, la memoria, el crecimiento y desarrollo.

5. CIRCUITOS IMPLICADOS EN EL CONTROL DEL ESTRÉS

El proceso de condicionamiento del miedo podría resultar clave tanto para el origen como para el mantenimiento del trastorno. Una respuesta adaptativa al miedo implica la consolidación y manifestación de recuerdos de ese miedo ante situaciones de estrés y amenaza, y la supresión y extinción de esas conductas de miedo en entornos seguros (Morrison y Ressler, 2014). En los individuos con TEPT la respuesta de miedo se sobregeneraliza y la capacidad de extinción (capacidad de aprender que un estímulo determinado no debería, o ya no debería, suscitar una respuesta de miedo) decrece (Morrison y Ressler, 2014). Esta alteración en la capacidad de extinción del miedo ofrece un marco para la explicación de la persistencia de los síntomas recurrentes en el TEPT, abriendo la posibilidad a la elaboración de nuevas estrategias terapéuticas (Bailey, et al., 2013).

El aprendizaje del miedo puede analizarse, tanto en humanos como en roedores, mediante el modelo de condicionamiento clásico (o Pavloviano), en el cual un estímulo desagradable (incondicionado, p. ej. un electroshock) se empareja con uno neutro (condicionado, p. ej. un sonido). El resultado es que la exposición al estímulo neutro induce una respuesta al miedo condicionada (p. ej. incremento del nivel de alerta o mayor conductancia de la piel) (Sheynin y Liberzon, 2017). De esta manera, algunos estímulos inocuos, que ocurren en el contexto de un suceso traumático, pueden pasar a percibirse como peligrosos, provocando respuestas condicionadas de un miedo exagerado en el individuo con TEPT). Por ejemplo, en la Figura 4, podemos observar un modelo Pavloviano en el que se desarrolla una fase de condicionamiento en la cual se provoca la asociación de una luz con una descarga eléctrica en un contexto determinado (izquierda). Posteriormente, se obtiene la respuesta condicionada de miedo ante el solo estímulo luminoso. Después, en la fase de extinción de miedo, se busca eliminar la respuesta condicionada mediante la exposición del sujeto al estímulo luminoso en ausencia de la descarga y en un contexto diferente (derecha). Así se persigue que el sujeto sea capaz de percibir el estímulo luminoso como un factor inocuo, aun presentándose en el contexto A.

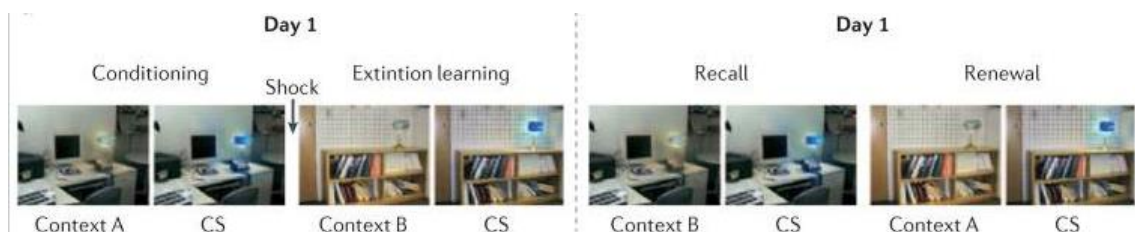


Figura 4. Modelo Pavloviano de condicionamiento del miedo. Tomada de Pitman et al., 2012.

5.1. CIRCUITOS DE APRENDIZAJE DEL MIEDO/IDENTIFICACIÓN DE AMENAZA

Una serie de circuitos neuronales controlan, en asociación con el de aprendizaje, los procesos de extinción del miedo, mediante los cuales la respuesta de alarma/miedo previamente condicionada a un estímulo se suprimen con el paso del tiempo (Sheynin y Liberzon, 2017). La alteración en estos circuitos podría estar íntimamente ligada con la aparición de síntomas de tipo intrusivo y recurrente en el TEPT, así como de su persistencia (Bailey et al., 2013).

A nivel estructural podemos distinguir una serie de áreas clave, incluidas en el sistema límbico, cuyos circuitos neuronales están implicados en el aprendizaje del miedo (Duval et al., 2015), y que incluyen:

- *La amígdala*, que recibe información sensorial del tálamo y elabora las respuestas a señales de amenaza a través del hipotálamo, los ganglios basales y el tronco del encéfalo. Se trata por tanto de un núcleo primordial en el reconocimiento primario de amenazas (en un nivel preconscious) y en la elaboración de respuestas ante las mismas (p. ej., incremento del nivel de alerta) (Sheynin y Liberzon, 2017). Recientes estudios de resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) señalan una hiperactividad de la amígdala ante estímulos de amenaza en el TEPT, la cual disminuye tras tratamiento farmacológico y psicoterapéutico (Duval et al., 2015).
- El *córtex prefrontal medial (mPFC)*, que regula el aprendizaje miedo/seguridad ejerciendo un control jerárquico sobre la amígdala (Giustino y Maren, 2015).
- La *corteza cingulada anterior dorsal (adACC)*, esencial para la expresión del miedo y la *región prefrontal ventromedial*, que juega un papel relevante en el recuerdo o reclamo posterior de extinción del miedo.
- La *ínsula*, implicada en la identificación de señales de peligro, el procesamiento del recuerdo asociado al miedo y el incremento del nivel de alerta ante una situación de amenaza (Duval et al., 2015).
- El *hipocampo*, especialmente relevante en el procesamiento y codificación de los factores contextuales asociados con la situación de amenaza. Se encuentra íntimamente relacionado con la amígdala y la corteza en producción y regulación de las respuestas de miedo (Duval et al., 2015; Sheynin y Liberzon, 2017).

De todas estas estructuras, la amígdala y la dACC (junto con la ínsula/opérculo) constituyen un sistema más general de detección de amenaza (Seeley et al., 2007), que identifica las principales señales del ambiente. Las alteraciones de este sistema también pueden contribuir (de manera independiente al condicionamiento del miedo) a la respuesta de miedo sobregeneralizada, inadecuada y exagerada, que se observa en los pacientes con TEPT (Sheynin y Liberzon, 2017).

Las técnicas de neuroimagen han permitido detectar un aumento de la actividad metabólica de la amígdala (Bremner et al., 2005; Pitman et al., 2012), así como del giro temporal superior (Sheynin y Liberzon, 2017; Bremner et al., 2005), coincidiendo con los momentos de presentación de los síntomas y una mayor reactividad ante factores de carácter emocional, incluso cuando éstos no están relacionados con el trauma (véase Figura 5). De hecho, la hiperactividad de la amígdala podría contribuir a la sobregeneralización del miedo y la persistencia de recuerdos traumáticos recurrentes.

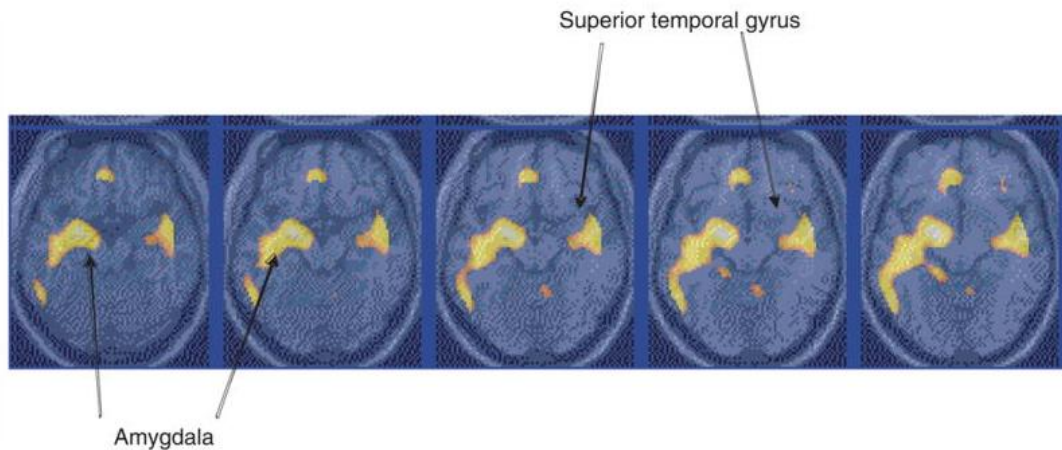


Figura 5. Imagen de RMN funcional. Se observa que, durante el proceso de condicionamiento del miedo, se da un incremento de actividad en áreas implicadas en el aprendizaje del miedo (amígdala y giro temporal superior) en pacientes con TEPT respecto a los controles sanos. *Tomada de Bremner et al., 2005.*

En paralelo a la hiperfunción de la amígdala, en pacientes con diagnóstico de TEPT, se ha observado una hipofunción de la vmPFC (Hughes & Shin, 2011; Pitman et al., 2012), fundamentalmente durante el procesamiento de información relacionada con el trauma y durante tareas dirigidas a la extinción de miedo (lo que se relaciona con dificultades en los sujetos con TEPT para lograr suprimir las conductas condicionadas al miedo, ya que está en consonancia con la noción de que esta tarea es promovida por áreas corticales. De hecho, la menor actividad de la vmPFC se correlaciona inversamente con la severidad de los síntomas de TEPT (revisado en Hill et al., 2018).

Además, se ha encontrado una asociación del TEPT con una respuesta disminuida del córtex cingulado anterior rostral (rACC) y el vmPFC adyacente, que podría relacionarse con una disminución del control inhibitorio sobre la amígdala, viéndose así potenciada su hiperactividad, con la subsecuente instauración del trastorno de la extinción del miedo (Hughes y Shin, 2011; Pitman et al., 2012; Sheynin y Liberzon, 2017).

En definitiva, el desequilibrio en estos neurocircuitos y regiones cerebrales puede llevar a que estímulos neutros que se parecen de alguna manera a los que originaron el trauma, desencadenen respuestas de miedo, de manera que los mecanismos de generalización del miedo (en principio adaptativos) se exacerban y resultan en niveles de ansiedad patológicos (Morrison y Ressler, 2014; Thomas y Stein, 2017).

Dentro de las alteraciones subyacentes en las redes neuronales cabe destacar una disminución de la conectividad entre la mPFC y la amígdala basolateral (BLA), que provocaría un retraso en la sincronización de estas regiones, resultando en una mayor latencia en la inhibición mediada por estas regiones (Likhtik, et al., 2014; Sheynin y Liberzon, 2017). Esta alteración de la sincronización se correlacionaría con la sobregeneralización del miedo, debido a un daño en los mecanismos de la “memoria de seguridad”, como se ha demostrado en estudios realizados en veteranos de guerra de Estados Unidos (Morey et al., 2015).

5.2. CIRCUITOS DE PROCESAMIENTO CONTEXTUAL

El concepto *contexto* hace referencia aquí al conjunto de factores, tanto externos (sociales y ambientales) como internos (hormonales y cognitivos), que están presentes durante un suceso y modulan cómo éste es percibido y recordado.

Distintas investigaciones en humanos han confirmado la implicación del circuito hipocampo–mPFC–amígdala tanto en el procesamiento contextual como en la regulación del miedo (Lang et al., 2009; Milad et al., 2007), y su extinción (Sheynin y Liberzon, 2017). En las últimas décadas se han notificado alteraciones en este circuito en pacientes con TEPT (Liberzon y Abelson, 2016). La disfunción en los procesos que tienen lugar en estas áreas se asocia al desarrollo de conductas rígidas, inflexibles e inapropiadas. Esto, aplicado al procesamiento contextual en el TEPT, podría contribuir al desarrollo de síntomas como la re-experimentación del evento traumático (haciendo que un miedo previamente extinguido, reaparezca inapropiadamente en un contexto seguro) y las tendencias de evitación activa de factores que puedan recordarlo (Sheynin y Liberzon, 2017).

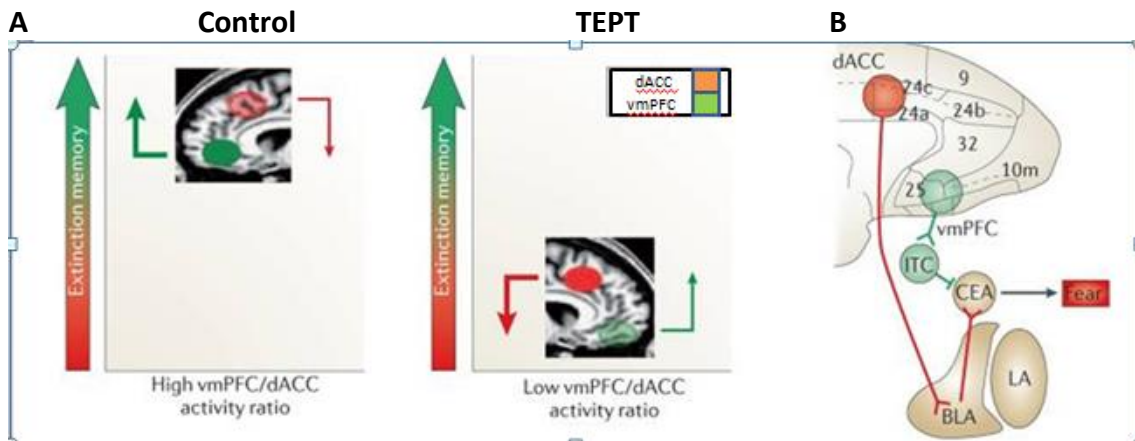


Figura 6. Contribución de las regiones prefrontales a la regulación y expresión del miedo. (A) Obsérvese la menor ratio de activación vmPFC/dACC en los pacientes con diagnóstico de TEPT, comparado con los individuos control. (B) El vmPFC envía proyecciones glutamatérgicas excitatorias a las interneuronas GABAérgicas (ITC) de la amígdala, que finalmente inhiben la respuesta de miedo generada en el núcleo central de la amígdala. Por su parte, la dACC envía proyecciones glutamatérgicas excitatorias al núcleo basolateral de la amígdala (BLA), que activa la expresión de miedo desde el núcleo central. PTSD: trastorno por estrés postraumático; vmPFC: corteza prefrontal ventromedial; dACC: corteza cingular, dorsal anterior; BLA: núcleo basolateral de la amígdala; LA: núcleo lateral de la amígdala; ITC: interneuronas GABAérgicas; CEA: núcleo central de la amígdala. *Modificada de Pitman et al., 2012.*

Algunos estudios, dirigidos de manera específica al análisis del procesamiento contextual en pacientes con TEPT, han revelado una alteración de las funciones dependientes de dicho procesamiento, que se asocia a una disminución de la actividad en el hipocampo y la mPFC y una mayor actividad del CCAd hecho observado durante el procesamiento contextual (Figura 6A) (Garfinkel et al., 2014; Rougemont-Bücking et al., 2011).

En relación a la disfunción de dichos circuitos, se ha propuesto la alteración del hipocampo como elemento clave en la etiología de la alteración del procesamiento contextual. Un hipocampo con alteración de su funcionamiento, incapaz de procesar el contexto del trauma como un conjunto, podría ser un factor predisponente que

umentara la vulnerabilidad de desarrollar TEPT, pues facilitaría la aparición de sintomatología ante la exposición de un factor presente en el momento del trauma (por ejemplo, si el evento traumático tuvo lugar en una habitación de paredes azules, entrar en una estancia con paredes azules podría revivir el trauma, al no ser capaz el sujeto de procesar el contexto como un todo) (Acheson, et al., 2012; Sheynin y Liberzon, 2017).

5.3. CIRCUITOS DE REGULACIÓN EMOCIONAL

La regulación emocional es esencial para el bienestar y el desarrollo de conductas sanas y adaptativas. La estrategia de regulación emocional mejor estudiada es la re-evaluación, mediante la que reinterpretamos el significado emocional de un suceso, de manera que modificamos el impacto afectivo de éste (Sheynin y Liberzon, 2017). La re-evaluación de estímulos negativos se ha asociado con una mayor activación de la FPC dorsomedial, ventrolateral y dorsolateral y una disminución de actividad de la corteza orbitofrontal medial y de la amígdala. Estos hallazgos están respaldados por un metanálisis de 48 estudios de RMNf (Buhle et al., 2014) y apoyan la hipótesis de que la FPC está involucrada en la elaboración de las estrategias de re-evaluación previamente mencionadas (Ochsner, et al., 2002). En la misma línea se ha propuesto un modelo en el que determinadas regiones de la FPC ejercen un control cognitivo, seleccionando y modulando la interpretación de estímulos, resultando también en una menor actividad de la amígdala (lo que refleja la modulación jerárquica de la importancia emocional que se otorga al estímulo en cuestión) (Buhle et al., 2014; Wager, et al., 2008).

Además, el emparejamiento de alteraciones amígdala-vmPFC, tanto a nivel funcional como estructural, resulta relevante no solo para la regulación, sino también para la estabilidad emocional y, alteraciones en su función conjugada son recurrentes en individuos con TEPT o trastornos de ansiedad. Aquí cabe mencionar la existencia de variantes del trastorno que muestran justo las alteraciones contrarias en estos circuitos cortico-límbicos.

En este contexto, es importante señalar que la regulación emocional no depende de un único circuito, más bien es fruto de un conjunto de circuitos que comparten zonas específicas y únicas en función de la tarea que se está llevando a cabo (Sheynin y Liberzon, 2017).

Alteraciones en esta capacidad de regular emociones podría influir en el desarrollo de TEPT, así como de otros desórdenes psiquiátricos. Por ejemplo, se ha visto relación de algunos síntomas del TEPT con una mayor supresión emocional en detrimento de la re-evaluación como estrategia de regulación emocional (Shepherd y Wild, 2014). En un estudio que analizaba la regulación voluntaria de emociones ante imágenes negativas, todos los sujetos que habían estado expuestos a sucesos traumáticos mostraron una disminución del control inhibitorio cognitivo de la respuesta emocional (New et al., 2009). Además, se ha observado que, en contextos emocionales o relacionados con el suceso traumático, se produce una exacerbación de otros déficits en funciones ejecutivas (déficit de atención, problemas de concentración...) que con frecuencia se presentan en pacientes con TEPT y que también se relacionan con una disfunción en las redes neuronales de la corteza prefrontal (Aupperle, et al., 2012).

Esta idea de la implicación de una alteración en las redes neuronales FPC en el desarrollo y mantenimiento del TEPT concuerda con la noción más general de que los desórdenes psiquiátricos surgen de un desequilibrio en la interacción entre los sistemas corticales ventrales y dorsales (Sheynin y Liberzon, 2017).

5.4. EJE HIPOTALÁMO–PITUITARIA–ADRENAL Y PLASTICIDAD

El eje Hipotálamo–Pituitaria–Adrenal (HPA) es un sistema relevante en la coordinación de respuestas fisiológicas y adaptativas ante factores estresantes y, por tanto, esencial en los procesos de condicionamiento del miedo.

Ante factores amenazantes se pone en marcha una cascada de eventos dirigidos a mantener la homeostasis: el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina, con la consiguiente liberación de ACTH desde la glándula pituitaria anterior y la activación de las neuronas noradrenérgicas del *Locus coeruleus* (Herman et al., 2016; Thomas y Stein, 2017).

En condiciones normales, esta liberación de cortisol, que tiene un fin adaptativo, se regula y limita por un circuito de retroalimentación negativa a nivel de la liberación de ACTH y CRH, con el fin de evitar la sobreexposición de los tejidos a los efectos inmunosupresores y catabólicos de estas hormonas. Sin embargo, cuando los factores y/o situaciones estresantes son crónicos o recurrentes, se produce una desregulación del eje que provoca una secreción excesiva y/o demasiado prolongada de cortisol, la cual puede acabar afectando a la función de diversos órganos y regiones cerebrales y, fundamentalmente al hipocampo sobre el cual provoca cierta excitotoxicidad y una pérdida de arborización dendrítica (Sorrells y Sapolsky, 2007; Pittenger y Duman, 2008). Así, una potenciación excesiva del mecanismo de retroalimentación negativa y el incremento de sensibilidad de los receptores de glucocorticoides puede acabar alterando definitivamente la respuesta de la ACTH ante la secreción de CRH, que desemboca en la instauración de niveles circulantes de cortisol permanentemente bajos. Esto es lo que se observó en los primeros estudios en relación a los mecanismos neuroendocrinos en el TEPT: aunque los individuos con TEPT poseen niveles elevados de catecolaminas y CRH, los niveles de cortisol circulante eran sorprendentemente bajos (Mason *et al.*, 1986; Thomas y Stein, 2017; Yehuda, 2009).

En estudios posteriores este hallazgo ha pasado a considerarse como consistente y extendido entre los individuos con TEPT, si bien no se ha clarificado aún si ello representa una causa o una consecuencia del trastorno, o un reflejo de experiencias adversas precoces, que pudieran haber dañado el funcionamiento del eje HPA (Daskalakis, et al., 2013). Algunos datos indican que estas alteraciones en los niveles de cortisol podrían alterar alguno de los mecanismos reguladores del eje HPA, como la FKBP5 (Hill et al., 2018; Yehuda, 2009). Algunas variantes genéticas de esta proteína, una chaperona del receptor de glucocorticoides, se han asociado con susceptibilidad al desarrollo de TEPT (Klengel et al., 2013). En consonancia con esto mismo, los datos actuales sugieren que las alteraciones que incrementan la sensibilidad del receptor de glucocorticoides podrían resultar en una potenciación del mecanismo de retroalimentación negativa y, consecuentemente, en los niveles crónicamente

disminuidos de cortisol que pueden observarse en los pacientes con TEPT (Binder, 2009; Hill et al., 2018).

Algunos estudios realizados tanto en modelos animales (Conrad, 2008) como en humanos (Knoops, et al., 2010) demuestran que la exposición mantenida a glucocorticoides disminuye la arborización dendrítica y el volumen hipocampal (Pittenger y Duman, 2008). Esta reducción del volumen hipocampal podría deberse a las alteraciones descritas en la arborización dendrítica y a cambios en plasticidad neuronal que producen atrofia en hipocampo (Duman, 2009). De hecho, en el modelo de estrés postraumático “single-prolonged stress” se observa una disminución de la proliferación y de la supervivencia de nuevas neuronas, que serían necesarias para la recuperación de una conducta normal (Schoenfeld et al., 2019).

Uno de los factores más ampliamente relacionado con el estrés y la hiperactividad del eje HPA es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), cuyo papel es clave en la proliferación y supervivencia celular, fundamentalmente en las regiones corticolímbicas. En este sentido un exceso de la liberación de glucocorticoides, secundaria a la activación del eje HPA por estrés, induce una reducción de la proliferación neuronal y la expresión de BDNF en el hipocampo adulto (Duman, 2009).

En relación con el BDNF, estudios preclínicos han relacionado que la presencia del polimorfismo Val66Met produce una disminución de la liberación de BDNF en las neuronas del hipocampo (Chen et al., 2006). Este polimorfismo parece estar asociado a alteraciones del aprendizaje de extinción en animales y humanos (Soliman et al., 2010), y a una reducción de la actividad funcional del hipocampo y empeoramiento de la memoria episódica (Egan et al., 2003; Felmingham, et al., 2013)

A nivel clínico, un estudio realizado en una cohorte de 30 pacientes con genotipo Val/Val y 25 pacientes con el polimorfismo Val66Met del gen del BDNF, se analizó la relación de este polimorfismo con la respuesta a psicoterapia de exposición. Los pacientes con este polimorfismo presentaban una respuesta más pobre a la terapia de exposición (Felmingham et al., 2013). Otro estudio realizado en 31 pacientes con el mismo polimorfismo, se observó una menor actividad en la vmPFC y mayor actividad en la amígdala durante el aprendizaje de extinción, comparado con los pacientes portadores del alelo Val/Val (Soliman et al., 2010). Estos datos avalan el papel facilitador del BDNF en los procesos de aprendizaje de extinción.

Por otra parte, la investigación básica y clínica ha sugerido que la desregulación, tanto en estos circuitos reguladores de las respuestas al estrés, como en los sistemas neuroquímicos como el de las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), la serotonina (5-HT), (tal y como se explicó en el apartado 4.1.) y los péptidos opioides endógenos, podrían mediar en la clínica del TEPT. Por ejemplo, en estos pacientes se ha descrito un aumento de la tensión arterial, de la frecuencia cardiaca y elevación de los niveles séricos de noradrenalina durante la exposición a estímulos relacionados con el trauma, debido a la secreción de noradrenalina y adrenalina en situaciones de estrés (revisado *en* Thomas y Stein, 2017). En resumen, la hiperactividad noradrenérgica, produce una excitación elevada del sistema nervioso autónomo, y se relaciona con la codificación y resistencia a la extinción de los recuerdos de miedo (Thomas y Stein,

2017) de manera que estaría implicada en la persistencia y severidad de los recuerdos traumáticos en el TEPT.

6. FARMACOTERAPIA ACTUAL y PROBLEMÁTICA DE LOS FÁRMACOS ACTUALES

El abordaje actual del TEPT comprende tanto farmacoterapia como psicoterapia. Ambas tienen su indicación y aplicación racional en el afrontamiento multidimensional del trastorno. De hecho, existe evidencia sólida que ofrece apoyo empírico para la recomendación de intervenciones combinadas fármaco-psicoterapéuticas en pacientes con TEPT y la mayoría de guías de tratamiento son partidarias de la aplicación de ambas técnicas de tratamiento (Thomas y Stein, 2017).

En cuanto a la psicoterapia, existen varias técnicas validadas, la mayoría de las cuales emplean la re-exposición a estímulos relacionados con el trauma (Bisson, Roberts, Andrew, Cooper, & Lewis, 2013). La terapia cognitivo-conductual (TCC) se dirige a ayudar al paciente a procesar el trauma, reduciendo el distress psicológico. Implica psicoeducación referente a la exposición a factores relacionados con el trauma, reacciones que desencadena el trauma, técnicas de relajación, y mecanismos de reestructuración cognitiva.

Algunos estudios controlados han demostrado que la TCC que incorpora la exposición prolongada a estímulos relacionados con el trauma, constituye una terapia eficaz para el TEPT (Bisson, et al., 2013), que contribuye a la creación de recuerdos de seguridad en un entorno controlado, facilitando los procesos de extinción de la asociación de factores con el trauma y la respuesta de pánico/angustia. Además, existen indicios de que la TCC podría aumentar el volumen del hipocampo en pacientes con TEPT (Brooks y Stein, 2015; Levy-Gigi, et al., 2013; Thomas y Stein, 2017).

Actualmente, los únicos fármacos aprobados tanto por la FDA (*Food and Drug Administration*), la EMA (*European Medicines Agency*) y la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) para el tratamiento del TEPT y recomendados como primera línea terapéutica son los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): sertralina y paroxetina. Esta recomendación se basa en revisiones sistemáticas que indican que los agentes con mayor eficacia demostrada para el TEPT son los ISRSs (Ipser y Stein, 2012). La acción fundamental de estos fármacos consiste en la inhibición específica de la recaptación de la serotonina mediante el bloqueo su transportador.

La eficacia de los ISRS parece consistente con el papel de la serotonina en el TEPT. La hipótesis principal es que el efecto a largo plazo de los ISRS sobre el estado de ánimo y la ansiedad sería consecuencia de una desensibilización de algunos receptores serotoninérgicos (Albert, et al., 2014). La inhibición de la recaptación de 5-HT y su incremento en los núcleos del rafe produce una activación inicial de los autorreceptores 5-HT_{1A} y de los receptores 5-HT_{1B/D} localizados en la terminación nerviosa, que resulta en la inhibición de la frecuencia de descarga de la neurona serotoninérgica y, consecuentemente, de la liberación de 5-HT. A la larga, se produce la desensibilización de los receptores 5-HT_{1A}, restaurándose la liberación de neurotransmisor. En resumen, lo que harían los ISRS sería normalizar la disfunción de

los sistemas serotoninérgicos, mediante mecanismos adaptativos a corto y largo plazo. Además, se ha comprobado que la administración crónica de fármacos antidepresivos incrementa la proliferación neuronal en el giro dentado del hipocampo, lo que podría asociarse con la activación de receptores 5-HT_{1A} y la estimulación a largo plazo de la cascada AMPc/CREB y de la cascada MAP–cinasa activada por el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) (Pittenger & Duman, 2008).

Algunos estudios recientes de RMN funcional en pacientes con diagnóstico de TEPT tratados con paroxetina muestran un aumento en la activación de la PFC, lo que sugiere una potenciación de la regulación emocional cognitiva (MacNamara et al., 2016). Además, estos datos apuntan que son estos pacientes con mayor déficit basal de activación de la PFC los que más se pueden beneficiar del tratamiento con ISRS (MacNamara et al., 2016; Thomas & Stein, 2017).

Sin embargo, aunque los ISRS han supuesto un avance importante en el tratamiento del TEPT, tienen limitaciones importantes, como una moderada eficacia (Hoskins et al., 2015), un porcentaje importante de pacientes no respondedores (20-30%) y algunos de los que responden, vuelven a (revisado en Ipser & Stein, 2012; Thomas & Stein, 2017). Además, hay un periodo de latencia de 2 o 3 semanas, desde que empiezan a administrarse (y tienen lugar las acciones y respuestas bioquímicas inmediatas) hasta que se inicia el efecto clínico. Tampoco podemos olvidar que, aunque por lo general son bien tolerados, pueden producir efectos secundarios indeseables y muchas veces intolerables, que dificultan la adherencia terapéutica y facilitan el abandono del tratamiento, como la disfunción sexual, problemas de sueño, ganancia de peso, entre otros (Ipser & Stein, 2012).

6.2. Otros fármacos utilizados en la práctica clínica.

6.2.1. Benzodiacepinas.

En la práctica clínica, el uso de las benzodiacepinas, como alprazolam o clonazepam, para el control del componente ansioso asociado al TEPT es bastante popular. Aún así, la investigación dirigida a su efectividad, riesgos y beneficios en el TEPT es muy escasa. Algunos datos a nivel preclínico muestran que la administración de alprazolam inmediatamente después del evento traumático no es eficaz y que, incluso, podría facilitar el desarrollo de TEPT (Matar, et al., 2009). Por el contrario, su administración durante el tratamiento del TEPT establecido podría ser útil para evitar la reconsolidación del miedo. La cuestión aquí sería cómo determinar en qué momento se produce la reconsolidación en el curso natural del TEPT (revisado en Ipser y Stein, 2012; Steckler y Risbrough, 2012).

6.2.2. Antipsicóticos atípicos.

Los antipsicóticos atípicos son agentes también muy usados en la práctica clínica tanto como tratamiento combinado del TEPT crónico como de manera dirigida a la paliación de síntomas específicos, como los trastornos del sueño (revisado en Thomas y Stein, 2017).

En dos estudios iniciales realizados en cohortes diferentes de mujeres con diagnóstico de TEPT por abuso sexual, emocional o violencia doméstica, se evaluó en efecto de la risperidona a dosis comprendidas entre 0.5-8 mg/día (Reich, et al., 2004) o 1-6 mg/día (Padala et al., 2006). En ambos estudios se observó una mejoría global de su sintomatología comparada con el placebo. Posteriormente, se evaluó la eficacia de otro antipsicótico como el aripiprazol en asociación con antidepresivos a un grupo de 7 veteranos de guerra, de 21 a 67 años de edad, diagnosticados de TEPT. Tras una administración durante 2 semanas de 5-20 mg/día de aripiprazol, se observó una mejoría en 5 de los pacientes en su sintomatología del TEPT, así como en el componente depresivo y psicótico asociado (Naylor et al., 2015).

7. INVESTIGACIONES RECIENTES RELACIONADAS CON EN EL ESTRÉS POST-TRÁUMÁTICO

Las aproximaciones terapéuticas más recientes pueden dividirse, en líneas generales, en abordajes preventivos y tratamientos activos. Los abordajes preventivos, a su vez, pueden clasificarse en primarios (medidas que se aplican ante un factor de riesgo evidente), y secundarios (se aplican poco después del evento traumático, antes de que se desarrolle la sintomatología del TEPT, preferentemente, en población con mayor riesgo de desarrollarlo) (Thomas y Stein, 2017). que buscan evitar la consolidación de los procesos que llevan a desarrollar el TEPT (Steckler & Risbrough, 2012).

7.1. Fármacos alternativos para el TEPT

Se han realizado diversos ensayos clínicos con varios agentes farmacológicos inmediatamente después de que los sujetos experimentaran un suceso traumático (Amos, Stein, & Ipser, 2014) con el objetivo de evitar que los síntomas se consoliden y el TEPT se cronifique.

7.1.1. Propranolol

Se ha propuesto que el propranolol, como antagonista β -adrenérgico, interfiere en la consolidación de nuevos recuerdos con carga emocional, al bloquear los receptores β -adrenérgicos postsinápticos del núcleo basolateral de la amígdala (Thomas y Stein, 2017).

En modelos preclínicos, se ha observado que la administración de propranolol bloquea la reconsolidación de los recuerdos traumáticos (Dębiec, et al., 2011)), y que ello sería consecuencia de una modulación del valor emocional que se otorga al recuerdo en sí durante su procesamiento, más que a una alteración del componente contextual del mismo. Esto implicaría que se rebajaría la carga emocional de ese recuerdo sin eliminarlo (Villain et al., 2016).

En un estudio aleatorizado doble ciego controlado en el que se administraron 40 mg/día de propranolol durante 10 días, 11 de un total de 18 pacientes expuestos a diversos traumas agudos, mostraron una reactividad fisiológica menor que el placebo (Pitman et al., 2002). Estos resultados fueron corroborados en una cohorte diferente utilizando dosis de propranolol comprendidas entre 40 y 100 mg/día (Brunet et al., 2008). Recientemente, siguiendo esta línea, un ensayo clínico aleatorizado controlado

doble ciego realizado en un grupo de 60 pacientes con TEPT persistente, ha mostrado que la administración consecutiva durante 6 semanas de propranolol justo antes de sesiones de reactivación de recuerdos traumáticos, provoca una reducción en la intensidad de la sintomatología, tanto objetivada clínicamente, como referida por el paciente (Brunet et al., 2018). Este protocolo de tratamiento, en el que en lugar de administrar el fármaco justo después del evento traumático, se hace justo antes de la recuperación y reactivación de los recuerdos del mismo, pone de manifiesto el potencial terapéutico del propranolol como agente facilitador para la disminución del impacto de los recuerdos traumáticos en los pacientes con TEPT.

A pesar de que este último estudio es esperanzador, son necesarios más ensayos clínicos con cohortes mayores para corroborar dichos resultados, ya que otro estudio no se ha observado dicha mejoría incluso utilizando dosis superiores de propranolol (hasta 240 mg/día) (Hoge et al., 2012).

7.1.2. Hidrocortisona

La hidrocortisona es un glucocorticoide sintético ampliamente utilizado en la práctica clínica. Los estudios preclínicos de sus efectos en modelos animales han asociado la administración de glucocorticoides con una menor recuperación de recuerdos de miedo, y han sugerido que facilita la modulación adaptativa de la reconsolidación de recuerdos, de manera que podría ayudar en los procesos de re-contextualización del suceso traumático, que constituyen la base de la recuperación del TEPT (Yehuda et al., 2015). En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, la administración oral de 30 mg de hidrocortisona a 24 veteranos de guerra, previamente a las sesiones de psicoterapia, produjo una disminución mayor de los síntomas, principalmente en aquellos pacientes que presentaban una mayor sensibilidad a glucocorticoides previa al tratamiento (Yehuda et al., 2015).

En otro estudio doble ciego realizado en una cohorte de 64 pacientes que fueron tratados con hidrocortisona (20 mg bid) durante 10 días, justo después del evento traumático, se observó que estos pacientes presentaban menos síntomas depresivos y relacionados con el TEPT durante los tres primeros meses después del tratamiento, comparado con el placebo (Delahanty et al., 2013).

7.1.3. Opioides

Existen algunas evidencias que sugieren que la administración temprana tras el trauma de agonistas del receptor opioide μ , como la morfina, podría reducir la probabilidad de desarrollo de TEPT. Este efecto tendría lugar a través de la inhibición del proceso de consolidación del recuerdo asociado al trauma y esto, en teoría, sería resultado de la modulación a través del sistema opioide presente en el eje HPA (Bali, et al., 2015) en cuyas regiones constituyentes existe una densidad importante de receptores opioides.

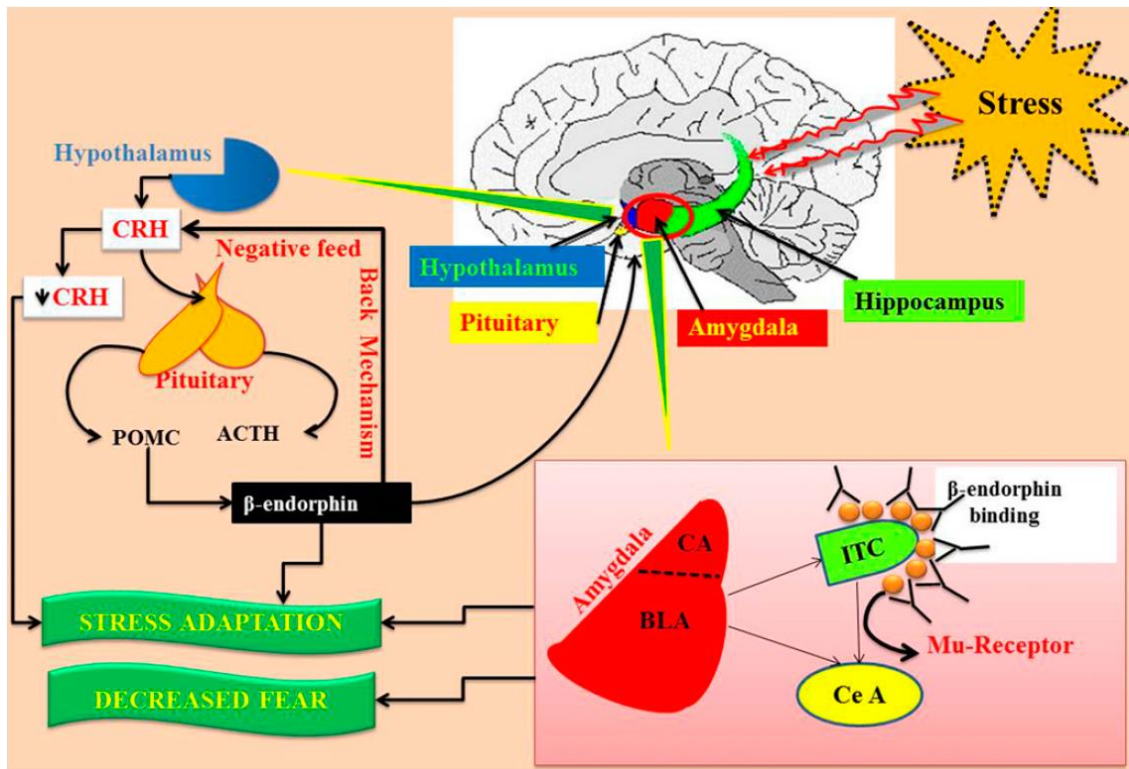


Figura 7. Acción de las β -endorfinas (agonistas del receptor mu) sintetizadas en el SNC en respuesta al estrés. La incidencia de factores estresantes podría inducir la liberación de CRH en el hipotálamo, lo que, secundariamente, incrementa la expresión de POMC en la hipófisis anterior, que es convertida en ACTH y β -endorfinas. Ésta última se une a receptores opioides en la amígdala, modulando la respuesta al estrés, lo que promueve la adaptación a nivel endocrino y conductual. Además, las β -endorfinas inhiben la liberación de CRH por un mecanismo de retroalimentación negativa, lo que también podría contribuir a la atenuación de la respuesta al estrés. Abreviaturas: ITC: Neuronas GABAérgicas; BLA: Núcleo Basolateral de la Amígdala, CE A: núcleo central ed la amígdala; POMC: proopiomelanocortina, ACTH: adrenocorticotropina; CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina. Tomado de Bali et al., 2015.

En modelos animales, la liberación en la amígdala de β -endorfinas en respuesta al estrés se ha relacionado con una mejora en la capacidad de afrontamiento de situaciones estresantes, al impedir una activación excesiva del eje HPA (Figura 7). De hecho, en ratas, la administración de morfina se ha mostrado efectiva para atenuar la ansiedad inducida por estrés agudo y potenciar la capacidad de adaptatación ante la exposición repetida a un estímulo estresante (Joshi, et al., 2014).

En humanos, un estudio observacional analizó el efecto de la administración intravenosa de morfina en 696 militares durante los cuidados intensivos y/o procesos de reanimación a que se vieron sometidos tras sufrir lesiones traumáticas en combate. El estudio reveló que dosis de morfina comprendidas entre 2-20 mg en este contexto, podían reducir la probabilidad de desarrollar TEPT. No se encontraron datos que indicasen que el efecto protector de la morfina dependiera de la dosis. (Holbrook, et al., 2010). En otro ensayo clínico llevado a cabo 155 pacientes, también se ha sugerido que la administración aguda de morfina en las primeras 48 horas tras un evento traumático podría tener cierto efecto protector ante la severidad de los síntomas de TEPT (Bryant, et al., 2009). Ambos estudios apuntan a que el control del dolor y la ansiedad durante los cuidados hospitalarios podría tener un papel protector del desarrollo de TEPT, datos que concuerdan con las conclusiones de algunos estudios

epidemiológicos, que apuntan a que altos niveles de dolor peritraumático suponen un factor de riesgo para el desarrollo del TEPT (Norman, et al., 2008; Zatzick y Galea, 2007).

Otro fármaco opioide estudiado recientemente en relación con el tratamiento del TEPT es la buprenorfina. En una revisión del historial clínico de 55 veteranos de guerra con diagnóstico de TEPT, se observó que la administración crónica de buprenorfina (23 mg/día) se correlacionaba con una mejoría global de su sintomatología, incluso superior a la observada tras el tratamiento con citalopram (38 mg/día) y con otros opioides (Lake et al., 2019).

7.2. Potenciales fármacos para tratamiento

Recientemente se han venido investigando una serie de fármacos para tratar el trastorno una vez éste se ha establecido, bien de forma global, bien focalizando en algunos síntomas.

7.2.1 Ketamina

La ketamina es un anestésico que actúa como un antagonista no-competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR), cuya principal indicación no anestésica a dosis bajas, en algunos países, es el tratamiento de la depresión resistente.

Existen evidencias preclínicas y clínicas de la potencial eficacia en el tratamiento de TEPT con ketamina. A nivel preclínico, un estudio realizado en dos modelos animales de TEPT (sensibilización tiempo-dependiente, TDS; y *electric foot shocks*), la administración crónica de ketamina en un rango de dosificación de 0.625 a 2.5 mg/kg por vía intraperitoneal, produjo, en ambos modelos, una disminución en la intensidad de las manifestaciones de la ansiedad y de las alteraciones conductuales previamente adquiridas durante el condicionamiento de miedo. Además, los efectos logrados con la ketamina se asemejaron a los obtenidos con el fármaco de referencia, sertralina administrada a 15 mg/kg por vía intragástrica. Estos efectos conductuales se acompañaron de una normalización los niveles de BDNF en el hipocampo, previamente disminuidos en el modelo durante el proceso de condicionamiento mediante TDS. La normalización se alcanzó con la administración de dosis de 1.25 y 2.5 mg/kg de ketamina (Zhang et al., 2015).

Más evidencias de la eficacia clínica de la ketamina provienen de otro ensayo aleatorizado doble ciego en individuos con diagnóstico de TEPT crónico. Se evaluaron 22 pacientes tratados con 2 dosis de ketamina (0.5 mg/kg, i.v.) separadas por un periodo de dos semanas. A las 24 horas de la infusión se observó una mejoría clínica que se mantuvo hasta los 7 días, y en 5 de los pacientes incluso hasta dos semanas. En general, los resultados reflejaron que la ketamina produce una rápida disminución de la sintomatología del TEPT, además de una mejoría en los síntomas del componente depresivo concurrente (Feder et al., 2014).

Debemos señalar sin embargo, que el uso de ketamina tienen limitaciones y dificultades. En el ensayo previamente descrito, se observaron algunos síntomas disociativos después de la administración de ketamina y tres pacientes precisaron

tratamiento con β -bloqueantes durante la infusión debido a la elevación de presión arterial. Otros efectos adversos notificados por los pacientes en las primeras 24 horas fueron visión borrosa, boca seca, fatiga, náuseas y vómitos, descoordinación y cefalea (Feder et al., 2014).

7.2.2. Cannabinoides

En los últimos años, diversos estudios (SIGNALING), han venido mostrando evidencia del papel clave de los receptores cannabinoides CB₁ en la regulación de la ansiedad con un perfil de acción bifásico: a dosis bajas, la administración de agonistas CB₁ tiene un efecto ansiolítico, a dosis altas, resulta ansiogénica (Aparisi Rey, et al., 2012; Hill et al., 2018). El efecto ansiolítico parece estar mediado por los receptores CB₁ de las terminaciones glutamatérgicas corticales, mientras que la acción ansiogénica depende de la activación de los receptores en las interneuronas GABAérgicas (Aparisi Rey et al., 2012).

A nivel celular, se ha observado que la delección genética de receptores CB₁ produce un aumento de ansiedad no condicionada, mientras que su reconstitución genética en terminaciones glutamatérgicas frontales parece mitigar este fenotipo (Ruehle et al., 2013). Además, hay evidencia de que el bloqueo de receptores CB₁, incrementa la liberación de corticoesteroides inducida por estrés (véase apartado 3.4.4) (Patel, et al., 2004) y que los ratones knockout del receptor CB₁ presentan niveles basales elevados de corticosterona, así como un mayor aumento de su liberación inducido por el estrés (Barna et al, 2004; Roberts et al, 2014).

En cuanto a los ligandos mediadores de la señalización endocannabinoide (AEA y 2-AG), estudios preclínicos (Hartley et al., 2016) y clínicos (Morena, et al., 2016) han mostrado que el estrés induce cambios bidireccionales en los mismos: provocando una disminución de AEA y un aumento de 2-AG. La disminución de AEA se asocia a manifestaciones secundarias de la exposición a estrés, incluyendo la estimulación del eje HPA, así como el incremento de ansiedad conductual. Por su parte, el incremento de 2-AG se relaciona con cambios en la percepción del dolor, la memoria y la plasticidad sináptica (Morena et al., 2016).

Recientemente, el sistema endocannabinoide ha empezado a considerarse un elemento clave también en el procesamiento de las respuestas a factores estresantes, la memoria emocional y la extinción de miedo (Hill et al., 2018; Morena et al., 2016; Ney, et al., 2019).

El sistema endocannabinoide puede modularse por medio de diversas rutas. Las principales, dirigidas al aumento de la señalización endocannabinoide, directa o indirectamente, se describen a continuación.

- *Δ^9 -tetrahidrocannabinol y análogos sintéticos*

Entre los componentes de la planta del cannabis (*Cannabis sativa*) destaca, por ser el más psicoactivo, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), un agonista parcial de los receptores CB₁ y CB₂. Desde su identificación, se han sintetizado moléculas análogas

con fines terapéuticos. Fundamentalmente ejerce sus efectos por inhibición presináptica (retrógrada) mediada por CB₁.

Su administración en estudios preclínicos ha mostrado una disminución de la respuesta de estrés, mejorando la extinción de miedo y la regulación emocional. También se ha observado una disminución en la expresión de conductas de miedo ante estímulos condicionados, por disrupción de los procesos de reconsolidación en el mPFC mediante activación del receptor CB₁ (Berardi, et al., 2016; Micale, et al., 2013).

En humanos, la administración de THC parece potenciar la extinción de miedo en sujetos sanos, posiblemente favoreciendo la actividad endocannabinoide en estructuras clave en dichos procesos como son el vmPFC y el hipocampo, como se ha podido observar en un estudio de RMNf (Figura 8). Esto sugiere que la administración previa a terapias dirigidas a la extinción de recuerdos de miedo podría modular circuitos neuronales corticolímbicos (MacNamara et al., 2016).

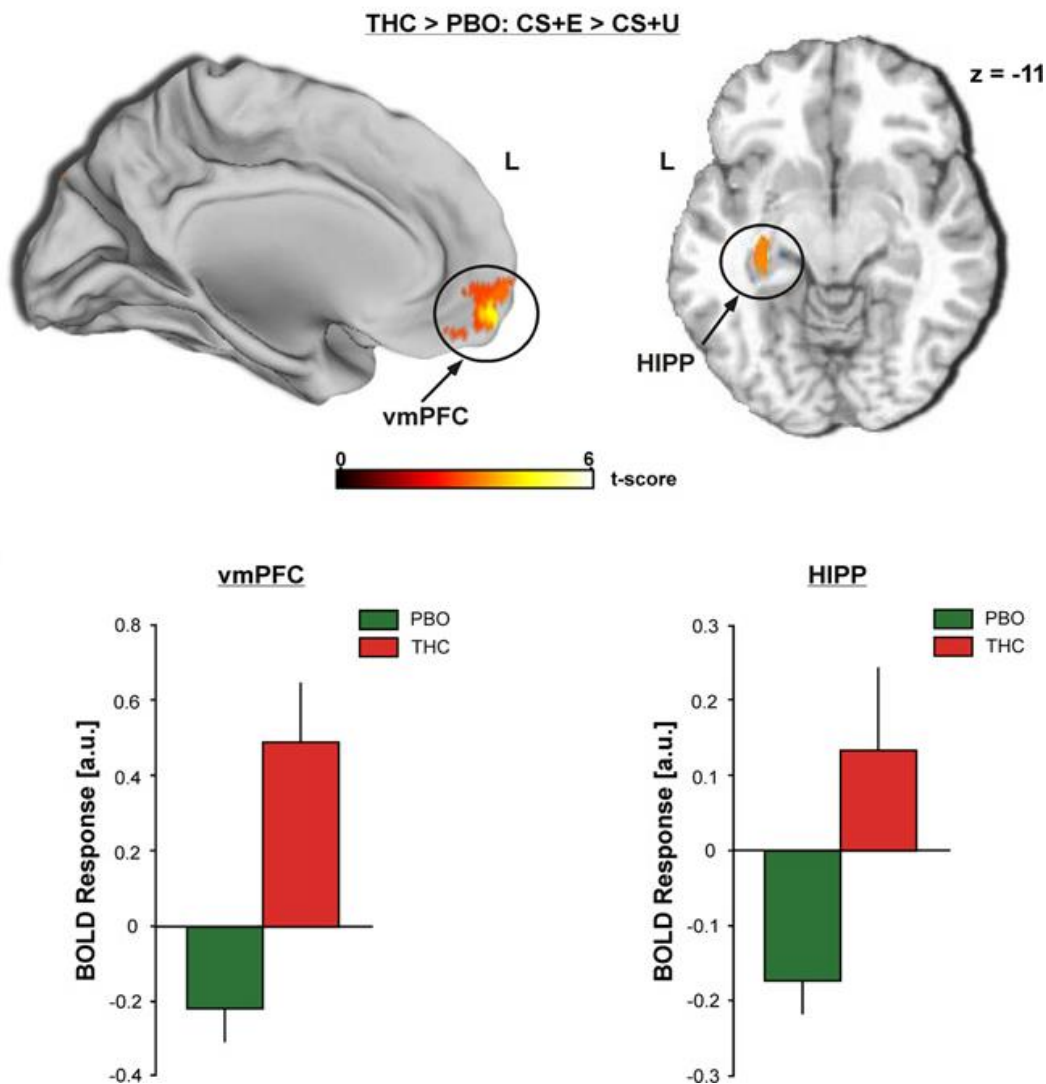


Figura 8. Los sujetos que recibieron THC mostraron un incremento de la actividad en la vmPFC y en el hipocampo en comparación con el placebo ante la exposición a un estímulo condicionado previniendo la

recuperación de recuerdos de miedo. HIPP: hipocampo; vmPFC:Corteza Prefrontal ventromedial; PBO: placebo; THC: Tetrahidrocannabinol. *Tomado de Rabinak et al., 2014.*

Sin embargo, cabe señalar que la administración de THC previa a la recuperación de recuerdos puede producir una falsa recolección de estímulos con y sin componente emocional en sujetos sanos, produciendo una distorsión indeseada de los mismos, en lugar de su reconsolidación adaptativa. Esto se ha relacionado con el efecto de la activación CB₁ por THC en regiones moduladoras de la carga emocional vía señalización dopaminérgica, como son la PFC y el BLA (Fitoussi, et al., 2018; Ney et al., 2019)

Entre los derivados sintéticos del THC, destaca la nabilona que, al igual que el THC, mejora la calidad del sueño reduciendo las pesadillas y estados de hipervigilancia y, en general, las sintomatología de los pacientes con TEPT (Ney et al., 2019).

En cuanto a los agonistas sintéticos, los estudios preclínicos más recientes se han centrado en el WIN55,212-2. Se ha observado que la administración de WIN55,212-2 es capaz de regular la densidad de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR5) en el hipocampo de ratones con fenotipo vulnerable al estrés (que originalmente presentaban una densidad aumentada de dichos receptores (Sun et al., 2017). Además, ambas moléculas han sido efectivas facilitando el aprendizaje de extinción del miedo y reduciendo los recuerdos traumáticos (Ney et al., 2019). Estos efectos sobre la memoria pudieran ser resultado de un incremento en la plasticidad neuronal, observados cuando la administración de WIN55,212-2 produjo una reversión de los efectos del estrés agudo en las vías de LTP en el núcleo accumbens y la división CA1 del hipocampo (Segev y Akirav, 2016).

En este punto, hay que mencionar los inconvenientes de la estimulación directa de los receptores cannabinoides. Por un lado, tenemos el efecto bifásico de la administración de agonistas endocannabinoides: a dosis altas producen efectos ansiogénicos en lugar de ansiolíticos y pueden inducir alteraciones globales de la memoria (Calabrese & Rubio-Casillas, 2018; Ney et al., 2019). Además, hay que tener en cuenta que los agonistas sintéticos son más potentes que el THC, con lo que estos efectos adversos podrían producirse con dosis menores. También hay que señalar que el tratamiento del TEPT, por el propio curso de la enfermedad, es crónico, por lo que habría que tener en cuenta los efectos adversos asociados a la administración crónica de THC, así como los efectos de tolerancia y dependencia asociados a su consumo recreacional y/o prolongado (Ney et al., 2019).

- *Inhibidores de enzimas catabólicas*

Un segundo campo de estudio en los fármacos cannabinoides está enfocado a la inhibición de las enzimas catabólicas de la AEA y el 2-AG: FAAH y MAGL, respectivamente.

Entre los inhibidores sintéticos de la FAAH, el más utilizado en investigación, si bien aún no se ha ensayado en humanos, es el URB597 (Ney et al., 2019). En líneas generales, se ha observado que estos inhibidores facilitan los procesos de extinción de miedo, ejerciendo sus efectos mediante la regulación de los receptores CB₁, la potenciación de la LTP y la normalización de niveles de BDNF en la BLA, la mPFC y la

región CA1 del hipocampo, mecanismos similares a los de los agonistas CB₁ (Ney et al., 2019).

Recientemente ha comenzado a estudiarse la inhibición del MAGL por medio de moléculas como JZL184. Generalmente, el efecto obtenido en modelos preclínicos ha sido de naturaleza ansiolítica, reduciendo la respuesta al estrés y debilitando la consolidación post-exposición a factores estresantes en modelos de TEPT (Ney et al., 2019).

En cuanto a las dificultades de tratamiento con inhibidores de la FAAH, cabe señalar que producen efectos colaterales no deseados, incluyendo una muerte documentada en un ensayo clínico Fase I reciente, con el inhibidor BIA 10-2474, por un síndrome de toxicidad cerebral (Kerbrat et al., 2016). Además, la FAAH humana presenta diferencias estructurales con la animal (Di Venere et al., 2012), lo que aumenta la probabilidad de que inhibidores con eficacia preclínica puedan no ser útiles en la clínica y dificulta el cálculo de los parámetros de toxicidad y eficacia.

- *Inhibidores de la recaptación*

Con objeto de aumentar la concentración de los ligandos endocannabinoides podemos encontrar también, los inhibidores de la recaptación de endocannabinoides. El más estudiado en este caso es AM404, que bloquea los transportadores para la recaptación de AEA por mecanismos poco conocidos (revisado en NEY). Los estudios más recientes con AM404, han mostrado una reducción en la expresión de miedo y una mejora en el aprendizaje de factores de seguridad. No obstante, hay evidencia de que AM404 presenta efectos colaterales no deseados, como el incremento de la ansiedad y la alteración de la recuperación de TEPT, observado en ratones (Ney et al., 2019).

- *Cannabidiol*

Otra posibilidad es la estimulación indirecta del sistema endocannabinoide. A este respecto, contamos con el cannabidiol (CBD), el principal fitocannabinoide no psicoactivo de la planta *Cannabis sativa*. El CBD es un agonista inverso de baja afinidad por los receptores CB₁ y CB₂, que, además, puede facilitar la señalización endocannabinoide disminuyendo la hidrólisis de AEA o su recaptación (Campos, et al., 2012). Si bien ejerce la mayor parte de sus acciones a través del sistema endocannabinoide, también actúa sobre dianas moleculares de otra naturaleza (Hill et al., 2018; Ney et al., 2019). Por ejemplo, el CBD presenta cierta afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, sobre el que se ha descrito que puede actuar como modulador alostérico positivo, e incluso agonista inverso (Rock, et al., 2012). Se ha descrito que su efecto ansiolítico podría deberse en parte a la facilitación de la transmisión serotoninérgica (Blessing, et al., 2015), al cual podría contribuir también la capacidad del CBD para unirse y desensibilizar, de manera dosis-dependiente, los canales TRPV1 localizados en diversas áreas del SNC, incluyendo el hipocampo (Iannotti et al., 2014).

En lo referente al uso del CBD podemos enumerar varias ventajas: buen perfil de seguridad y buena tolerancia sin efectos adversos importantes (NEY), no hay evidencia de potencial adictivo ni de dependencia, y tampoco se ha observado uso recreacional

ni suscita problemas de salud pública. Además, si se administra simultáneamente con THC contrarresta muchos de sus efectos adversos a nivel central (World Health Organisation, 2017).

Si nos centramos en la investigación de sus efectos específicos relativos a la sintomatología propia del TEPT, la administración de CBD en estudios preclínicos se ha relacionado con una potenciación de la extinción de miedo y de la reconsolidación terapéutica de recuerdos con carga emocional (Blessing et al., 2015). Además, ejerce efectos anti-stress ante situaciones de estrés tanto agudo como crónico; efectos en los que, de nuevo, parecen resultar en parte de la implicación del sistema serotoninérgico mediante la activación de 5-HT_{1A} (Ney et al., 2019).

Recientemente en un estudio retrospectivo de series de casos se examinó el efecto de la administración de una dosis promedio de 48 mg/día de CBD, durante 8 semanas, de manera complementaria a otros tratamientos psico-farmacoterapéuticos, a un grupo de 21 pacientes con diagnóstico de TEPT. En la mayoría de pacientes la reducción de sintomatología de TEPT se correlacionó directamente con la dosis de CBD. Esto se acompañó de una mejor calidad global del sueño (Elms, Shannon, Hughes, & Lewis, 2018).

Algunas dificultades en la aplicación del CBD pueden derivarse de que sus mecanismos de acción son bastante desconocidos. Se cree que el CBD ejerce sus acciones a través de múltiples dianas, como los receptores 5-HT_{1A}, la recaptación de adenosina, los receptores GPR y canales TRPV. Otra dificultad procede de la dificultad para calcular la dosis efectiva de cannabidiol en humanos y su vía de administración más eficaz y segura, dada su baja biodisponibilidad mediante vía oral (Ney et al., 2019).

7.2.3. Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

En estudios iniciales se ha descrito que el tratamiento con omega 3 facilita la LTP (Gamoh, et al., 2001). Asimismo, se ha observado que la administración de omega 3 promueve un aumento de la neurogénesis en el hipocampo en animales que habían tenido una dieta deficitaria en ácidos grasos poliinsaturados (Kawakita, et al., 2006).

En base a estos datos se ha propuesto la posibilidad de que en humanos la suplementación con omega 3 promueva la neurogénesis adulta, lo que podría facilitar la eliminación de los recuerdos de miedo por el hipocampo y, consecuentemente, la sintomatología del TEPT (Matsuoka, et al., 2013). En este sentido, se demostró la eficacia de 3 meses de tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados omega 3, realizado en una cohorte de 83 adultos supervivientes de un accidente en Japón (Matsumura et al., 2017).

7.2.4. Terapia Cognitivo Conductual combinada con potenciadores

Aunque existe evidencia empírica de la eficacia de la terapia de exposición para el tratamiento del TEPT, su aplicación clínica se ve dificultada por la latencia prolongada de sus efectos y las altas tasas de abandono. Una estrategia dirigida a mejorar la eficacia y acelerar los efectos de la psicoterapia es su combinación con agentes farmacológicos conocidos como potenciadores cognitivos:

- MDMA

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es una sustancia con efectos psicofarmacológicos específicos y únicos, que históricamente, incluyen la disminución de la respuesta de miedo sin alterar la claridad cognitiva de quienes la consumen (Mithoefer, et al., 2011). Su administración activa áreas cerebrales implicadas en el TEPT, razón por la que en años recientes ha ido tomando importancia como posible agente terapéutico en combinación con la psicoterapia.

El primer estudio piloto fue realizado en un grupo de 20 sujetos con TEPT refractarios a tratamientos previos. A 12 de los 20 pacientes se les administró MDMA (entre 125 y 187.5 mg) de manera complementaria a la psicoterapia. Se observó que el 83% de los pacientes que recibían psicoterapia en asociación con MDMA dejaron de cumplir criterios diagnósticos de TEPT a los 2 meses de la segunda sesión (Mithoefer et al., 2011).

Varios metaanálisis recientes concluyen que el tratamiento con MDMA asistido con psicoterapia, presenta gran eficacia y es bien tolerado en pacientes con TEPT (Amoroso y Workman, 2016; Mithoefer et al., 2019).

En general, todos estos estudios, sugieren que la psicoterapia combinada con MDMA puede ser una opción de tratamiento adecuada para pacientes con TEPT crónico, refractario al tratamiento psicoterapéutico o farmacológico aislado. En los ensayos, no se notificaron efectos adversos inesperados asociados a la administración de MDMA. Los que se reportaron (náuseas, cefalea, fatiga, ansiedad, mareos, anorexia), fueron de intensidad leve-moderada, disminuyeron de frecuencia en la primera semana de tratamiento, y no precisaron de intervención médica (Amoroso y Workman, 2016; Mithoefer et al., 2019). Todo ello, contribuye a que también se observase tasas de abandono bajas, menores que las dadas en grupos tratados solo con terapia de exposición prolongada (Amoroso & Workman, 2016).

8. CONCLUSIONES

El TEPT constituye un trastorno con un origen multifactorial, y un desarrollo y curso altamente complejos. Actualmente, el tratamiento farmacológico para el TEPT tiene una eficacia limitada. Esto puede deberse a muchas causas: heterogeneidad de los eventos desencadenantes, déficits en el conocimiento y comprensión de los mecanismos neurobiológicos subyacentes y sus relaciones, variabilidad interindividual y alta comorbilidad con otros problemas de salud, entre otras.

En los últimos años, se han impulsado diversas líneas de investigación con el objetivo de desarrollar o descubrir nuevos tratamientos, más eficaces o que logren mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Parece que aún es necesario ahondar más en el conocimiento de las bases neurobiológicas de este trastorno y, sobre todo, de las interacciones entre los múltiples circuitos químicos y neuronales implicados en su desarrollo y mantenimiento.

A día de hoy, los únicos fármacos aprobados para su tratamiento son dos ISRS, paroxetina y sertralina. Sin embargo, la intensidad de su efecto y su eficacia son discretas. En la práctica clínica, como coadyuvantes, suelen administrarse benzodiacepinas para el control de la ansiedad, aunque la evidencia en cuanto a su uso es escasa; y antipsicóticos, sobre todo como adyuvantes. En casos concretos, y dentro de protocolos terapéuticos específicos se utilizan también otros fármacos como el propranolol, la hidrocortisona y los opioides.

Actualmente, la labor investigadora en torno al TEPT se está centrando en la búsqueda de nuevas alternativas que incluyen el uso de la ketamina, los cannabinoides, los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y el MDMA, algunos de los cuales ya han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos. Sin embargo, son necesarios más estudios clínicos, con una mayor cohorte de pacientes, para confirmar estos hallazgos y perfeccionar las aproximaciones terapéuticas, maximizando así su eficacia.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Acheson, D., Gresack, J., & Risbrough, V. (2012). Hippocampal Dysfunction Effects on Context Memory: Possible Etiology for Post-traumatic Stress Disorder. *International Journal of Neuropharmacology*, 62(2), 674–685.
- Albert, P. R., Vahid-Ansari, F., & Luckhart, C. (2014). Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT_{1A} receptor expression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 199.
- Alonso, J., & Lepine, J. (2007). Overview of Key Data From the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(2), 3–9.
- American Psychiatric Association. (2013). *Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response*.
- Amoroso, T., & Workman, M. (2016). Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy : A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 595–600.
- Aparisi Rey, A., Purrio, M., Viveros, M. P., & Lutz, B. (2012). Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA B receptors in the balance of gabaergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2624–2634.
- Aupperle, R., Melrose, A., Stein, M., & Paulus, M. (2012). Executive Function and PTSD: Disengaging from Trauma. *International Journal of Neuropharmacology*, 62(2), 686–694.
- Bailey, C. R., Cordell, E., Sobin, S. M., & Neumeister, A. (2013). Recent Progress in Understanding the Pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder:

- implications for Targeted Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, 27(3), 221–232.
- Bali, A., Randhawa, P. K., & Jaggi, A. S. (2015). Stress and opioids: Role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 138–150.
- Barna, I., Zelena, D., Arszovszki, A. C., & Ledent, C. (2004). The role of endogenous cannabinoids in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis regulation: In vivo and in vitro studies in CB1 receptor knockout mice. *Life Sciences*, 75(24), 2959–2970.
- Berardi, A., Schelling, G., & Campolongo, P. (2016). The endocannabinoid system and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD): From preclinical findings to innovative therapeutic approaches in clinical settings. *Pharmacological Research*, 111, 668–678.
- Berumen, L. C., Rodr, A., Miledi, R., & Garc, G. (2012). Serotonin Receptors in Hippocampus. *ScientificWorldJournal*, 1–15.
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34(SUPPL. 1), 186–195.
- Bisson, J., Roberts, N., Andrew, M., Cooper, R., & Lewis, C. (2013). Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- Blessing, E. M., Steenkamp, M. M., Manzanares, J., & Marmar, C. R. (2015). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*, 12(4), 825–836.
- Bremner, J., Vermetter, D., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., ... Charney, D. (2005). *Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder*. 35(6), 791–806.
- Brooks, S. J., & Stein, D. J. (2015). A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 261–279.
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503–506.
- Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., & Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD symptoms with Pre-reactivation propranolol therapy: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(5), 427–433.
- Bryant, R. A., Creamer, M., O'Donnell, M., Silove, D., & McFarlane, A. C. (2009). A Study

- of the Protective Function of Acute Morphine Administration on Subsequent Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 65(5), 438–440.
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981–2990.
- Calabrese, E. J., & Rubio-Casillas, A. (2018). Biphasic effects of THC in memory and cognition. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(5).
- Campos, A. C., Moreira, F. A., Gomes, F. V., del Bel, E. A., & Guimarães, F. S. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3364–3378.
- Chen, Z., Jung, D., Bath, K., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C., & et al. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) Polymorphism Alters Anxiety-Related Behavior. *Science*, 314(5796), 140–143.
- Conrad, C. D. (2008). Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Reviews in the Neurosciences*, 19(6), 395–411.
- Darves-Bornoz, J., Alonso, J., Girolamo, G., Graaf, R., Haro, J., & Kovess-Masfety, V. (2008). Main Traumatic Events in Europe: PTSD in the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders Survey. *Journal of Traumatic Stress*, 21(5), 455–462.
- Daskalakis, N. P., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2013). Endocrine Aspects of Post-traumatic Stress Disorder and Implications for Diagnosis and Treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 42(3), 503–513.
- Dębiec, J., Bush, D. E. A., & LeDoux, J. E. (2011). Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats - A possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depression and Anxiety*, 28(3), 186–193.
- Delahanty, D., Gabert-Quillen, C., Otrowski, S., Nugent, N., Fischer, B., Morris, A., Fallon, W. (2013). The efficacy of initial hydrocortisone administration at preventing posttraumatic distress in adult trauma patients: a randomized trial. *CNS Spectrums*, 18(2), 103–111.
- Di Venere, A., Dainese, E., Fezza, F., Clotilde, B., Rosato, N., Cravatt, B. F., ... Maccarrone, M. (2012). Rat and human fatty acid amide hydrolases: Overt similarities and hidden differences. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1821(11), 1425–1433.
- Duman, R. (2009). Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression. *Dialogues in Clinical*

Neuroscience, 11(3), 239–255.

- Duval, E., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 115–126.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, 112(2), 257–269.
- Elms, L., Shannon, S., Hughes, S., & Lewis, N. (2018). Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 25(4), 392–397.
- Feder, A., Parides, M. K., Murrough, J. W., Perez, A. M., Morgan, J. E., Saxena, S., Charney, D. S. (2014). Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 681–688.
- Felmingham, K., Dobson-Stone, C., Schofield, P., Quirk, G. J., & Bryant, R. (2013). The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Predicts Response to Exposure Therapy in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 73(11), 1059–1063.
- Fitoussi, A., Zunder, J., Tan, H., & Laviolette, S. R. (2018). Delta-9-tetrahydrocannabinol potentiates fear memory salience through functional modulation of mesolimbic dopaminergic activity states. *European Journal of Neuroscience*, 47(11), 1385–1400.
- Florez J, Pazos A. Neurotransmisión del sistema nervioso central. En: Farmacología humana. 6ª edición. Flórez J, Armijo FA, Mediavilla A (eds). Elsevier España, Barcelona, 2014, páginas: 407-428.
- Gamoh, S., Hashimoto, M., Hossain, S., & Masumura, S. (2001). Chronic administration of docosahexaenoic acid improves the performance of radial arm maze task in aged rats. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 28(4), 266–270.
- Garfinkel, S. N., Abelson, J. L., King, A. P., Sripada, R. K., Wang, X., Gaines, L. M., & Liberzon, I. (2014). Impaired Contextual Modulation of Memories in PTSD: An fMRI and Psychophysiological Study of Extinction Retention and Fear Renewal. *Journal of Neuroscience*, 34(40), 13435–13443.
- Giustino, T. F., & Maren, S. (2015). The Role of the Medial Prefrontal Cortex in the Conditioning and Extinction of Fear. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 298.
- Hartley, N. D., Gunduz-Cinar, O., Halladay, L., Bukalo, O., Holmes, A., & Patel, S. (2016). 2-Arachidonoylglycerol Signaling Impairs Short-Term Fear Extinction. *Translational Psychiatry*, 6(3).

- Harvey, B. H., & Shahid, M. (2012). Pharmacology , Biochemistry and Behavior
Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as neurobiological targets in anxiety and stress-related disorders : Focus on pharmacology and preclinical translational models. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *100*(4), 775–800.
- Herman, J. P., Mcklveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, *6*(2), 603–621.
- Hill, M. N., Campolongo, P., Yehuda, R., & Patel, S. (2018). Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *43*(1), 80–102.
- Hoge, E. A., Worthington, J. J., Nagurney, J. T., Chang, Y., Kay, E. B., Feterowski, C. M., Pitman, R. K. (2012). Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *18*(1), 21–27.
- Holbrook, T., Galarneau, M., Dye, J., & et al. (2010). Morphine Use after Combat Injury in Iraq and Post-Traumatic Stress Disorder. *The New England Journal of Medicine*, *362*(2), 110–117.
- Hoskins, M., Pearce, J., Bethell, A., Dankova, L., Barbui, C., Tol, W. A., Bisson, J. I. (2015). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *206*(2), 93–100.
- Hughes, K., & Shin, L. (2011). *Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder*. *11*(2), 275–285.
- Iannotti, F., Hill, C. L., Leo, A., Alhusaini, A., Soubrane, C., Russo, E., Stephens, G. J. (2014). *The non-psychotropic plant cannabinoids , cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro : potential for the treatment of neuronal hyperexcitability*. *5*(11), 1131–1141.
- Ibarra-Lecuea et al., 2018. The endocannabinoid system in mental disorders: Evidence from human brain studies. *Biochemical Pharmacology* *157* (2018) 97–107.
Revisión
- Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*, 825–840.
- Joshi, J. C., Ray, A., & Gulati, K. (2014). Differential modulatory effects of morphine on acute and chronic stress induced neurobehavioral and cellular markers in rats. *European Journal of Pharmacology*, *729*, 17–21.
- Katona, I., & Freund, T. F. (2012). Multiple Functions of Endocannabinoid Signaling in the Brain. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 529–558.

- Kawakita, E., Hashimoto, M., & Shido, O. (2006). *Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo*. *139*, 991–997.
- Kerbrat, A., Ferré, J., Fillatre, P., T, R., Vannier, S., Carsin-Nicol, B., ... et al. (2016). Acute Neurologic Disorder from an Inhibitor of Fatty Acid Amide Hydrolase. *The New England Journal of Medicine*, *375*(18), 1717–1725.
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-haffner, M., Jens, C., Pariante, C. M., ... Binder, E. B. (2013). Childhood Trauma Interactions. *Nature Neuroscience*, *16*(1), 33–41.
- Knoops, A. J. G., Gerritsen, L., van der Graaf, Y., Mali, W. P. T. M., & Geerlings, M. I. (2010). Basal Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis Activity and Hippocampal Volumes: The SMART-Medea Study. *Biological Psychiatry*, *67*(12), 1191–1198.
- Lake, E. P., Mitchell, B. G., Shorter, D. I., Kosten, T., Domingo, C. B., & Walder, A. M. (2019). Buprenorphine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *American Journal on Addictions*, *28*(2), 86–91.
- Lang, S., Kroll, A., Lipinski, S. J., Wessa, M., Ridder, S., Christmann, C., Flor, H. (2009). Context conditioning and extinction in humans: Differential contribution of the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, *29*(4), 823–832.
- Levy-Gigi, E., Szabó, C., Kelemen, O., & Kéri, S. (2013). Association among clinical response, hippocampal volume, and FKBP5 gene expression in individuals with posttraumatic stress disorder receiving cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, *74*(11), 793–800.
- Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2016). Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron*, *92*(1), 14–30.
- Likhtik, E., Stujenske, J. M., Topiwala, M. A., & Harris, A. Z. (2014). Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nature Neuroscience*, *17*(1), 106–113.
- MacNamara, A., Rabinak, C. A., Kennedy, A. E., Fitzgerald, D. A., Liberzon, I., Stein, M. B., & Phan, K. L. (2016). Emotion regulatory brain function and SSRI Treatment in PTSD: Neural correlates and predictors of change. *Neuropsychopharmacology*, *41*(2), 611–618.
- Mason, J., Giller, E., Kosten, T., Ostroff, R., & Podd, L. (1986). Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *174*(3), 145–149.
- Matar, M. A., Zohar, J., Kaplan, Z., & Cohen, H. (2009). Alprazolam treatment immediately after stress exposure interferes with the normal HPA-stress response and increases vulnerability to subsequent stress in an animal model of PTSD. *European Neuropsychopharmacology*, *19*(4), 283–295.

- Matsumura, K., Noguchi, H., Nishi, D., Hamazaki, K., Hamazaki, T., & Yutaka, J. (2017). Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on psychophysiological symptoms of post-traumatic stress disorder in accident survivors: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, *224*, 27–31.
- Matsuoka, Y., Nishi, D., Noguchi, H., Kim, Y., & Hashimoto, K. (2013). Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, *68*(1), 44–50.
- Meneses, A. (2015). Serotonin , neural markers , and memory. *Frontiers in Pharmacology*, *6*, 1–22.
- Micale, V., Marzo, V. Di, Sulcova, A., Wotjak, C. T., & Drago, F. (2013). Endocannabinoid system and mood disorders: Priming a target for new therapies. *Pharmacology and Therapeutics*, *138*(1), 18–37.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of Fear Extinction in Humans Activates the Ventromedial Prefrontal Cortex and Hippocampus in Concert. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 446–454.
- Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., ... Doblin, R. (2019). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD : study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*.
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of assisted psychotherapy in subjects with chronic , treatment-resistant posttraumatic stress disorder : the first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, *25*(4), 439–452.
- Morena, M., Patel, S., Bains, J. S., & Hill, M. N. (2016). Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 80–102.
- Morey, R. A., Dunsmoor, J. E., Haswell, C. C., Brown, V. M., Vora, A., Weiner, J., Szabo, S. T. (2015). Fear learning circuitry is biased toward generalization of fear associations in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry*, *5*(12).
- Morrison, F. G., & Ressler, K. (2014). From the Neurobiology of Extinction To Improved clinical treatments. *Depression and Anxiety*, *31*(4), 279–290.
- Musazzi, L., Treccani, G., Mallei, A., & Popoli, M. (2013). The Action of Antidepressants on the Glutamate System : Regulation of Glutamate Release and Glutamate Receptors. *Biological Psychiatry*, *73*(12), 1180–1188.
- Naylor, J. C., Kilts, J. D., Bradford, D. W., Strauss, J. L., Capehart, B. P., Szabo, S. T., Marx, C. E. (2015). A pilot randomized placebo-controlled trial of adjunctive aripiprazole for chronic PTSD in US military Veterans resistant to antidepressant treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, *30*(3), 167–174.

- New, A. S., Fan, J., Murrrough, J. W., Liu, X., Liebman, R. E., Guise, K. G., Charney, D. S. (2009). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Deliberate Emotion Regulation in Resilience and Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, *66*(7), 656–664.
- Ney, L. J., Matthews, A., Bruno, R., & Felmingham, K. L. (2019). Cannabinoid interventions for PTSD : Where to next ? *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *93*, 124–140.
- Norman, S. B., Stein, M. B., Dimsdale, J. E., & Hoyt, D. B. (2008). Pain in the aftermath of trauma is a risk factor for post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, *38*(4), 533–542.
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & DE, J. (2002). Rethinking Feelings: An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(8), 1215–1229.
- Olaya, B., Alonso, J., Atwoli, L., Kessler, R., Vilagut, G., & Haro, J. (2015). Association between traumatic events and post-traumatic stress disorder: results from the ESEMeD-Spain study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *24*(2), 172–183.
- Padala, P., Madison, J., Monnahan, M., Marcil, W., Price, P., Ramaswamy, S., Petty, F. (2006). Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *21*(5), 275–280.
- Patel, S., Roelke, C. T., Rademacher, D. J., Cullinan, W. E., & Hillard, C. J. (2004). Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, *145*(12), 5431–5438.
- Pitman, R., K.M., S., R.M., Z., A.R., H., F., C., N.B., L., S.P., O. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, *51*(2), 189–192.
- Pitman, R., Rasmusson, A., Koenen, K., Shin, L., Orr, S., Gilbertson, M., Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews. Neuroscience.*, *13*(11), 769–787.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 88–109.
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews. Neuroscience.*, *13*(1), 22–37.
- Rabinak, C. A., Angstadt, M., Lyons, M., Mori, S., Milad, M., & Phan, K. L. (2014). Cannabinoid modulation of prefrontal-limbic activation during fear extinction learning and recall in humans. *Neurobiology of Learning and Memory.*, *113*, 125–134.

- Reich, D., Winternitz, S., Hennen, J., Watts, G., & Stanculescu, C. (2004). A preliminary study of risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder related to childhood abuse in women. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(12), 1601–1606.
- Roberts, C. et al., Stuhr, K., Hutz, M., Raff, H., & Hillard, C. (2014). Endocannabinoid Signaling in Hypothalamic-Pituitary- Adrenocortical Axis Recovery Following Stress: Effects of Indirect Agonists and Comparison of Male and Female Mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior.*, *117*, 17–24.
- Rock, E. M., Bolognini, D., Limebeer, C. L., & Cascio, M. G. (2012). Cannabidiol , a non-psychotropic component of cannabis , attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT 1A somato- dendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *British Journal of Pharmacology.*, *165*(8), 2620–2634.
- Rougemont-Bücking, A., Linnman, C., Zeffiro, T. A., Zeidan, M. A., Lebron-Milad, K., Rodriguez-Romaguera, J., Milad, M. R. (2011). Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: An fMRI study. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *17*(4), 227–236.
- Ruehle, S., Remmers, F., Romo-Parra, H., Massa, F., Wickert, M., Wortge, S., Lutz, B. (2013). Cannabinoid CB1 Receptor in Dorsal Telencephalic Glutamatergic Neurons: Distinctive Sufficiency for Hippocampus-Dependent and Amygdala-Dependent Synaptic and Behavioral Functions. *Journal of Neuroscience*, *33*(25), 10264–10277.
- Russo, E., & Hohmann, A. (2013). Role of Cannabinoids in Pain Management. *American Academy of Pain Medicine*.
- Schmidt, U. (2015). A plea for symptom-based research in psychiatry. *European Journal of Psychotraumatology*, *6*.
- Schoenfeld, T. J., Rhee, D., Martin, L., Smith, J. A., Sonti, A. N., Padmanaban, V., & Cameron, H. A. (2019). New neurons restore structural and behavioral abnormalities in a rat model of PTSD. *Hippocampus*, 1–14.
- Schwartz, T. L., Sachdeva, S., & Stahl, S. M. (2012). Glutamate Neurocircuitry : Theoretical Underpinnings in Schizophrenia Glutamate neurocircuitry : theoretical underpinnings in schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*, *3*(195).
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Gary, H., Kenna, H., Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neurosciences*, *27*(9), 2349–2356.
- Segev, A., & Akirav, I. (2016). Cannabinoids and Glucocorticoids in the Basolateral Amygdala Modulate Hippocampal – Accumbens Plasticity After Stress. *Neuropsychopharmacology*, *41*(4), 1066–1079.
- Shalev, A., Liberzon, I., & Marmar, C. (2017). Posttraumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine*, *376*(25), 2459–2469.

- Shepherd, L., & Wild, J. (2014). Emotion regulation, physiological arousal and PTSD symptoms in trauma-exposed individuals. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(3), 360–367.
- Sheynin, J., & Liberzon, I. (2017). Circuit Dysregulation and Circuit-Based Treatments in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuroscience Letters*, 649, 133–138.
- Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G., Levita, L., Rebecca, M., Pattwell, S. S., Casey, B. J. (2010). A Genetic Variant BDNF Polymorphism Alters Extinction Learning in Both Mouse and Human. *Science*, 327(5967), 863–866.
- Sorrells, S. F., & Sapolsky, R. M. (2007). An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(3), 259–272.
- Steckler, T., & Risbrough, V. (2012). Pharmacological treatment of PTSD - established and new approaches. *Neuropharmacology*, 62(2), 617–627.
- Sun, H., Su, R., Zhang, X., Wen, J., Yao, D., Gao, X., Li, H. (2017). Hippocampal and CB1-mediated produces susceptibility and resilience to acute and chronic mild stress Abstract The molecular mechanism of individual response of susceptibility and resilience under psychological stress remains controversial and unclear . Th. *Neuroscience*, 357, 295–302.
- Thomas, E., & Stein, D. J. (2017). Novel pharmacological treatment strategies for posttraumatic stress disorder. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(2), 167–177.
- Villain, H., Benkahoul, A., Drougard, A., Lafragette, M., Muzotte, E., Pech, S., Rouillet, P. (2016). Effects of Propranolol, a β -noradrenergic Antagonist, on Memory Consolidation and Reconsolidation in Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 49.
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Kevin, N. (2008). Neural mechanisms of emotion regulation: Evidence for two independent prefrontal-subcortical pathways. *Neuron*, 59(6), 1037–1050.
- Yehuda, R. (2009). Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179, 56–69.
- Yehuda, R., Bierer, L. M., Pratchett, L. C., Lehrner, A., Koch, E. C., Van Manen, J. A., ... Hildebrandt, T. (2015). Cortisol augmentation of a psychological treatment for warfighters with posttraumatic stress disorder: Randomized trial showing improved treatment retention and outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 589–597.
- Zatzick, D., & Galea, S. (2007). An Epidemiologic Approach to the Development of Early Trauma Focused Intervention. *Journal of Traumatic Stress*, 20(4), 401–412.
- Zhang, L. M., Zhou, W. W., Ji, Y. J., Li, Y., Zhao, N., Chen, H. X., Li, Y. F. (2015). Anxiolytic

effects of ketamine in animal models of posttraumatic stress disorder.
Psychopharmacology, 232(4), 663–672.