

RESPUESTAS FISIOLÓGICAS Y PSICOGENÉTICA EN EL TRASTORNO DE ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO.

Carlos G. Herrera Ordóñez ¹, Clara Isabel González ², Clara Inés Vargas ³, Carlos Arturo Conde ⁴,
Marta Dallos Arenales ⁵

RESUMEN

El propósito de esta revisión es puntualizar acerca algunas características del Trastorno de Estrés Post-Traumático (TEPT) que sobresalen desde los puntos de vista epidemiológico, psicológico y fisiológico. Algunos de estos aspectos se correlacionan con familias de genes hoy asociados fuertemente con los casos positivos de dicho trastorno. Se destacan dentro de ellos, algunos relacionados con la expresión de subtipos de receptores GABA_A. Probablemente, estas y otras características genéticas contribuyan a la explicación de las variaciones en la susceptibilidad individual lo cual aparece claramente en los estudios clínicos donde no todos los sujetos expuestos a un mismo evento traumático desarrollen el trastorno.

Abstract

The purpose of this review is to remark some characteristics of the Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) that stand out from the epidemic, psychological and physiologic points of view. Some of these aspects are correlated with families of genes with a strong associations within the positive cases of this disorder. Stand out inside them, some related with the expression of subtypes of GABA_A receptors. Probably, these and other genetic characteristics contribute to the explain the variations in the individual susceptibility that appears clearly in the clinical studies where not all the exposed to the same traumatic event develops the dysfunction.

PALABRAS CLAVES: Trastorno de Estrés Post-Traumático, Psicogenética, Respuestas Fisiológicas

INTRODUCCIÓN

El fenómeno socio-político que nuestro país enfrenta en este momento histórico, pone en juego una cantidad creciente de diversos tipos de violencia que ha generado un impacto en el individuo, las familias, las comunidades y en la sociedad en general. Fenómenos como el desplazamiento forzado han desquebrajado el tejido social de regiones enteras y han favorecido la desintegración de numerosos núcleos familiares trayendo consigo un profundo impacto en la estructura social. Además, a nivel individual las diversas manifestaciones

de violencia han contribuido a la presentación de diversos tipos de problemas y trastornos mentales en los individuos expuestos a situaciones de violencia. Uno de los principales trastornos por su gravedad, cronicidad y repercusión en el funcionamiento de los individuos es el Trastorno de Estrés Post-Traumático (TEPT).

El Trastorno de Estrés Post-Traumático (TEPT), se constituye en uno de los problemas que mayor impacto tiene sobre poblaciones expuestas a situaciones de violencia de diversa índole como es el caso de la población colombiana. De acuerdo al II estudio de salud mental promovido por el ministerio de salud colombiano (1997), algunos de los factores de riesgo en nuestra población con su prevalencia respectiva fueron: Accidentes (15.2%), Víctima de asalto o ataque físico (11.4%), testigo de asesinato ((10.9%), Desastre natural (8.7%), combate (7.7%), amenaza con arma o secuestro (7.2%), agresión sexual (5.6%) y tortura (0.9%). El Trastorno de Estrés Post-Traumático según los criterios diagnósticos del DSM-IV presentó una prevalencia de 1% para la población general, siendo más frecuente en el sexo femenino (1.5%) y en el grupo de edad de 26 a 56 años (2.3%). La prevalencia de los factores de riesgo: accidentes, víctima de asalto, testigo de asesinato y

Correspondencia: Dra. Marta Dallos, Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. A.A. 678. Bucaramanga, Colombia.

1. FT Esp Docente Facultad de Enfermería UCC Miembro Grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB.
2. Bact PhD Directora Grupo Biología Molecular UIS. Docente Escuela de Bacteriología UIS
3. MD Msc Directora Grupo de Genética UIS. Docente Dpto. Ciencias Básicas UIS.
4. MD PhD Director Grupo Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB. Docente Dpto Ciencias Básicas.
5. MD PQ Docente Dpto. Salud Mental UIS Miembro Grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB.

desastre natural, concuerdan con la prevalencia de los factores relacionados con las primeras causas del perfil de morbi-mortalidad del país, en el cual las lesiones y la muerte por homicidios y accidentes de tránsito ocupan los primeros lugares ^{2,22}.

Se ha sugerido que entre el 2 y el 9 por ciento de la población, tiene cierto grado del trastorno. No obstante, la probabilidad de sufrirlo es mayor cuando la persona se ve expuesta a múltiples traumas o a eventos traumáticos durante su niñez y adolescencia, especialmente si el trauma dura mucho tiempo o se repite. En este sentido, se han evidenciado más casos de este trastorno entre la población joven de las ciudades y entre personas que han inmigrado recientemente de países en donde han sufrido problemas de violencia, y al parecer las mujeres sufren más del Trastorno de Estrés Post-Traumático que los hombres ^{6,7}. Uno de los mayores problemas conexos con este trastorno se relaciona con la falta de comprensión de los mecanismos neurobiológicos, genéticos, la ineficacia de los tratamientos farmacológicos (incluida la resistencia a benzodiazepinas y a antidepresivos convencionales) y/ o psicológicos hoy disponibles ^{1, 2, 3, 10, 22}.

CARACTERÍSTICAS DEL TRASTORNO.

El Trastorno de Estrés Post-Traumático (TEPT), es un trastorno de ansiedad que puede surgir después de que una persona ha estado expuesta a un evento traumático (aunque no todas las personas logran desarrollar el trastorno) y se desencadena a raíz de traumas personales (por ejemplo violación, guerra, desastres naturales, abuso, accidentes serios o secuestro) o por haber presenciado un acto violento o trágico. Datos recientes sugieren que la exposición a factores estresantes por largo tiempo o a algún tipo de situación traumática, puede causar alteraciones en el funcionamiento de estructuras neuroanatómicas y patrones neurales, entre otros ^{4,5}.

En este Trastorno (TEPT), aunque es común pasar por un breve estado de ansiedad o depresión después de dichos eventos, quienes lo sufren siguen «volviendo a vivir» el trauma; evitando a las personas, los pensamientos o situaciones relacionadas con el evento traumático y con frecuencia tienen síntomas de emociones excesivas ⁶.

Las personas con este padecimiento sufren los síntomas durante más de un mes y no pueden llevar a cabo sus funciones como lo hacían antes del suceso traumático. Los síntomas del Trastorno de Estrés Post-Traumático por lo general aparecen en un período de tres meses después de la situación traumática; sin embargo, a

menudo permanecen durante meses o hasta años después, con una pobre respuesta al tratamiento ⁶.

Quizá el grupo de personas que mayor asociación con el TEPT se ha evidenciado son los ex-combatientes de las guerras; antes a este Trastorno se le conocía como «neurosis o fatiga de guerra». La Asociación Americana de Trastornos de la Ansiedad observa que del 15 al 30 por ciento de los tres millones y medio de hombres y mujeres que combatieron en Vietnam han sufrido del Trastorno de Estrés Post-Traumático ^{6,7}, y aunque los síntomas que sufren pueden ser muy diferentes, por lo general se incluyen en las tres categorías siguientes ^{8,9}:

- **Repetición de la vivencia** - La persona frecuentemente tienen recuerdos o pesadillas repetidas del evento traumático. Algunos pueden tener «flashbacks», alucinaciones u otras emociones vívidas que dan la sensación a la persona de estar viviendo el evento nuevamente. Otros sufren de gran tensión psicológica o fisiológica cuando ciertos objetos o situaciones les recuerdan la situación traumática. Todo esto se correlaciona con un estado mayor de ansiedad.

- **Evasión o evitación al daño** - Muchas personas con Estrés Post-Traumático evitan las cosas que les recuerdan el evento traumático. Esto puede llegar a causar evasión o evitación al daño de todo tipo: pensamientos, sentimientos o conversaciones sobre el incidente y también actividades, lugares o personas que les recuerdan la situación. Otras parecen no responder a las cosas o situaciones relacionadas con el evento y no recuerdan mucho sobre el trauma. Estas personas también podrían mostrar una falta de interés por las actividades que les eran importantes antes del trauma, y por lo general se aíslan de los demás, de igual manera, hacen uso de una gama limitada de emociones y no tienen esperanzas para el futuro.

- **Aumento de excitación emocional** – El aumento en la excitación emocional pueden incluir el insomnio, la irritabilidad, la dificultad para concentrarse, el asumir un ánimo cauteloso sin una razón clara, y la hiperexcitabilidad. Con frecuencia abusan de sustancias, consumen alcohol u otras drogas como forma de automedicarse para sentirse mejor. Las personas que tienen este padecimiento también pueden correr un riesgo más elevado de suicidarse.

Las observaciones clínicas han indicado que entre diferentes sujetos expuestos al mismo evento traumático, unos desarrollan el Trastorno de Estrés Post-Traumático (TEPT) y otros por el contrario, no manifiestan ningún

tipo de sintomatología relacionada con la entidad. Esto condujo a los investigadores a explorar los motivos por los cuales la susceptibilidad individual de las personas permite el desencadenamiento o no del trastorno, y a evaluar las asociaciones con parámetros de tipo fisiológico y genotípico relacionados con polimorfismos de genes funcionales de varios sistemas neurales tales como el sistema GABAérgico, Dopaminérgico y Serotoninérgico, entre los más relevantes^{10, 11, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22}.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL STRESS POST-TRAUMÁTICO.

En general, las situaciones que generan estrés son vistas como respuestas normales del organismo frente a cualquier situación de novedad o exigencia metabólica. Niveles bajos de estrés suelen tener utilidad adaptativa, sin embargo, altos niveles asociados a la susceptibilidad individual y a la experiencia previa del individuo, pueden resultar en procesos fisiológicos de mal adaptación que incluyen daños funcionales e inclusive físicos. Las situaciones de estrés se acompañan de componentes cognitivos, emocionales y respuestas fisiológicas relacionadas con procesos de preparación del individuo para enfrentar una emergencia. Las manifestaciones fisiológicas pueden ser principalmente de tipo hormonal y de tipo neural autonómico. Las primeras, suelen relacionarse con aumento de los niveles de adrenalina suprarrenal, aumento de la hormona corticotrófica (ACTH) y los glucocorticoides como el cortisol plasmático, y las segundas, con el aumento en las respuestas vegetativas^{1, 12}.

Las manifestaciones autonómicas se caracterizan por altos niveles de activación simpática que se traducen en aumento de la sudoración (mayor conductancia eléctrica de la piel) y aumento en las amplitudes y frecuencias respiratorias y de pulso cardíaco además de otros cambios cardiovasculares. Estas variaciones funcionales, también pueden ser inducidas en los procesos de evocación mnemónica de eventos con alta emocionalidad como en el caso del recuerdo de hechos traumáticos^{1, 3}.

Algunos de los mecanismos neurales asociados con situaciones de estrés y trastornos de ansiedad (dentro de los que se incluyen el TEPT), incluyen los sistemas de inhibición GABAérgicos y los sistemas monoaminérgicos. En el primer caso, la literatura indica que defectos o bloqueos del sistema GABAérgico, inducen estados ansiogénicos tanto en modelos experimentales como en situaciones clínicas. Por otro

lado, la utilización de fármacos agonistas de este sistema induce estados ansiolíticos^{1, 2, 3, 4, 7, 8, 20}.

En relación a las aminas biógenas, la literatura asocia a estos sistemas con trastornos del afecto, pero sus mecanismos no parecen estar bien dilucidados. De esa manera, se han planteado teorías como la del papel dual de la serotonina, la cual dice que dependiendo del lugar del sistema nervioso central donde se libere la serotonina, y del tipo de receptores existentes, se pueden inducir diferentes estados bien sea de ansiedad o de ansiólisis^{1, 3}.

El sistema GABAérgico incluye diferentes subtipos de receptores para el GABA y cada uno de ellos está conformado por diferentes sub-unidades que al combinarse en diversas proporciones, cambian la funcionalidad asociada a la capacidad de ligar GABA, y cambian la probabilidad de apertura de los canales responsables de las corrientes de cloro (hiperpolarizantes e inhibitorias). Desde este punto de vista, cambios en el genotipo que codifica para los receptores GABA, podría determinar diferentes susceptibilidades individuales y diferencias en la capacidad de inhibición de los circuitos neuronales involucrados en la respuesta emocional^{1, 2}.

ASPECTOS GENÉTICOS DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO.

Se ha encontrado una estrecha relación entre el desencadenamiento del TEPT, ligado a la expresión de ciertos genes específicos de grupos de neurotransmisores, en especial, de genes funcionales relacionados con neurotransmisores y sus receptores tales como GABA, dopamina, serotonina y norepinefrina, de los cuales se considera pueden ser potenciadores del TEPT^{10, 11, 14, 15, 16, 17, 20, 21}. De igual manera, se ha visto implicado en este desorden polimorfismos para los receptores N363S y BclII de glucocorticoides, los cuales han mostrado tener relación estrecha con el incremento de la sensibilidad a glucocorticoides¹⁹; además de la influencia que representan los factores biológicos y ambientales^{20, 21, 22}.

En estudios realizados con veteranos de Vietnam y la guerra del golfo, se ha evidenciado la presencia de la expresión de alelos del gen de la sub-unidad beta 3 del receptor GABA_A, en la patogénesis y co-morbilidad en el TEPT; es más, se ha visto implicado en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión. Ciertamente, el receptor GABA_A juega un papel importante en la modulación, y

probablemente en la etiología de desordenes mayores y menores de ansiedad y depresión^{10, 11, 18, 20, 21}.

Uno de los genes documentados asociados con el Trastorno de Estrés Post-Traumático es el polimorfismo microsatélite G1 del gen GABRB3^{10, 11}. En la actualidad se adelantan estudios para determinar su asociación con el síndrome de Angelman, el Autismo y el TEPT¹⁰. Es de acotar por demás, que algunos estudios han asociado la presencia del gen GABRA 5, que hace parte del grupo de genes que codifican para sub-unidades del receptor GABA_A, con el Trastorno de Estrés Post-Traumático y conductas de evitación al daño, sin embargo, no se ha relacionado fuertemente con el trastorno por la falta de estudios complementarios que fortalezcan los datos preliminares^{18, 23}.

DISCUSIÓN

Aunque es cierto que se han postulado una serie de hipótesis fruto de los estudios descriptivos y experimentales realizados por expertos en el tema, con el ánimo de interpretar la causalidad y curso de los trastornos psiquiátricos, no dejan de existir vacíos en referencia a la etiología de la enfermedad y a los factores desencadenantes de dichos trastornos, en especial de aquellos que guardan relación estrecha con los desordenes de ansiedad y depresión, entre otros. Puesto que investigaciones previas han proporcionado un entendimiento del trastorno mental en cuestión, la metodología empleada en la mayoría de estudios experimentales ha incluido a individuos caucásicos no hispanos de género masculino. Es claro, que esto limita la extrapolación de los datos a la comunidad hispana y latinoamericana, a las mujeres y niños quienes de igual manera padecen el trastorno psiquiátrico, y que además, no pueden quedar fuera de los alcances que la ciencia y la tecnología les pueda brindar, a partir de los hallazgos en el estudio del TEPT.

Se debe tener en cuenta que en la actualidad los estudios realizados en torno a los desordenes mentales han estado orientados a la síntesis de una serie de medicamentos para tratarlos, más no para aportar conocimientos claros en cuanto a la comprensión de su etiopatogenia, genética, dinámica molecular, respuestas fisiológicas, etc; tal como sucede con el Trastorno de Estrés Post-Traumático y/o otros trastornos mentales asociados a esta entidad.

Sin embargo, partiendo de la evidencia científica arrojada por estudios fisiológicos (excluyendo otro tipo de elementos importantes para el tratamiento los cuales están relacionados con factores medio-ambientales,

genéticos, violencia, socio-demográficos, y en general de respuesta particular del individuo) se ha podido dilucidar algunos elementos importantes en el desarrollo de esta enfermedad los cuales se asocian con la presencia de respuestas neurofisiológicas del nivel autonómico en la evocación mnemónica, patrones neurales específicos implicados como el rol de los receptores GABA_A, asociación de grupos de genes funcionales candidatos en la presentación del trastorno y que se relacionan con vías neurales como la del GABA, Dopamina y Serotonina.

Aunque queda mucho camino por recorrer, lo importante es hacer del estudio del TEPT una actividad científica integral donde se puedan considerar los resultados como un aproximado más fehaciente a la realidad de la enfermedad, con criterios de validez claros que permitan profundizar en la forma de tratar a las cientos de personas que padecen este trastorno en nuestro país.

CONCLUSIONES.

- Uno de los mayores problemas conexos con este trastorno se relaciona con la falta de comprensión de los mecanismos neurobiológicos, genéticos, la ineficacia de los tratamientos farmacológicos (incluida la resistencia a benzodiazepinas y a antidepresivos convencionales) y/o psicológicos hoy disponibles. Por tal motivo resulta pertinente realizar estudios que den aportes para la construcción del conocimiento en estos aspectos.
- Cambios en el genotipo que codifica para los receptores GABA, podría determinar diferencias en las susceptibilidades individuales y en la capacidad de inhibición de los circuitos neuronales involucrados en la respuesta emocional.
- Aumento en los niveles séricos de alelos del gen de la sub-unidad beta 3 del receptor GABA_A o polimorfismos de este gen, en especial el microsatélite G1 del gen GABRB3 podría estar asociado con la presencia del Trastorno de Estrés Post Traumático.

PERSPECTIVA.

Adelantar un proceso investigativo orientado a evaluar las respuestas fisiológicas y a determinar la asociación de genes candidatos en el TEPT en individuos con esta entidad patológica, en asocio con grupos de investigación de la Facultad de Salud – UIS o de otras universidades que permitan dar un soporte más amplio al estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Bases Neurobiológicas y Farmacológicas del Trastorno de Estrés Post-Traumático. *Rev Chil. Neuropsiquiatría* 2002; 40, (Supl 2): 40-68.
2. Neurobiological basis and pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder.
3. Kaplan and Sadock. *Sinopsis de Psiquiatría*. 8ª edición. Editorial medica panamericana. 1999.
4. O'donnell T, Hegadoren KM, Coupland NC. Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*. 2004; 50(4):273-83.
5. Murray B. Stein, M.D., Kerry L. Jang, Ph.D., Steven Taylor, Ph.D., Philip A. Vernon. Genetic and Environmental Influences on Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms: A Twin Study. *Am J Psychiatry* 159: 1675-1681, October 2002.
6. Fontana, A. The nations voice on mental illness. PTSD - VA-Northeast Program Evaluation Center. <http://www.nami.gov/>
7. Anxiety Disorders Association of America. <http://www.adaa.org/>
8. National Center for Post-Traumatic Stress Disorder. <http://www.ncptsd.org/>
9. Department of Veterans Affairs Washington. <http://www.va.gov/>
10. Feusner J, Ritchie T, Lawford B, Young RM, Kann B, Noble EP. GABA(A) receptor beta 3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder (PTSD) population. *Psychiatry Res*. 2001 Nov 1; 104(2):109-117.
11. Zorumski, Eisenberg. Insights into the structure and function of GABA – benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *American Journal of Psychiatry*: 148 (1991), pp 162-173.
12. Devanand B, Shapira F, Petty G, Kramer L, Fitzsimons B, Lerer, Sackeim H. Effects of electroconvulsive therapy on plasma GABA (A). *Convulsive Therapy* 11(1995), pp 3-13.
13. Lloyd et al. The potencial use of GABA agonist in psychiatric disorders: Evidence from studies with progabide in animal models and clinical trials. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 18 (1983), pp: 957-966.
14. King JA, Abend S, Edwards E. Genetic predisposition and the development of posttraumatic stress disorder in an animal model. *Biol Psychiatry*. 2001 Aug 15;50(4):231-237.
15. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, Shalev AY. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2002; 7(8):903-907.
16. Segman RH, Shalev AY. Genetics of post-traumatic stress disorder. *CNS Spectr*. 2003 Sep; 8 (9):693-698.
17. King JA, Abend S, Edwards E. Genetic predisposition and the development of posttraumatic stress disorder in an animal model. *Biol Psychiatry*. 2001; 15; 50(4):231-237.
18. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Mann MB, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits: the temperament and character inventory. *Clin Genet* 2000; 58: 375–352.
19. Bachmann AW, Sedgley TL, Jackson RV, Gibson JN, Young RM, Torpy DJ. Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; Apr; 30(3): 297-306.
20. Vaiva G, Thomas P, Ducrocq F, Fontaine M, Boss V, Devos P, Rasclé C, Cottencin O, Brunet A, Laffargue P, Goudemand M. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 1; 55(3) :250-254.
21. Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-Ad I, Shtaf B, Weizman A. Elevated circulatory level of GABA(A)—antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 2000 Sep;30(5):1227-31.
22. Yehuda R. Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry*. 1999 Feb; 44(1): 34-39.
23. Glatt K, Glatt H, Lalande M. Structure, organization and function of GABRB3 and GABRA5. *Genomics*. 1997 Apr 1; 41(1): 63-69.
24. Mutirangura et al. Dinucleotide repeat polymorphisms at the GABAA receptor (GABRB3) locus in the Angelman / Prader Willi region (AS/PWS) of chromosome 15. *Human molecular genetics*. 1(1992), pp 67.