

Bases biológicas del trastorno por estrés postraumático

DÍAZ-MARSÁ, M.; MOLINA, R.; LOZANO, M. C. y CARRASCO, J. L.

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Psychobiology of posttraumatic stress disorder

Resumen

La psicobiología del Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) es muy compleja, aunque hasta el momento se acepta que diferentes sistemas de neurotransmisión pueden estar implicados. En el siguiente artículo se revisan los aspectos biológicos del TEPT, exponiendo los principales cambios que se producen a nivel del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y en el sistema nervioso simpático, además de otros mecanismos implicados en la respuesta al estrés, como la función tiroidea, el neuropéptido Y, la sustancia P, los sistemas opioide y glutamatérgico. Finalmente, se describen algunas de las anomalías encontradas mediante técnicas de neuroimagen.

Palabras clave: Trastorno por estrés postraumático. Neurobiología. Revisión.

Summary

The posttraumatic psychobiological stress disorder (PTSD) remains unclear although it is suggested that many systems are implicated. In this article, the PTSD biological aspects are reviewed, providing an exposition of main changes which are taking place in both the hypothalamic – pituitary – adrenal (HPA) and sympathetic nervous system (SNS). There are also some other mechanisms which are involved into human stress response such as thyroid function, neuropeptide Y, substance P and the opiod and glutamatergic system. Finally, we remark some changes which were found in neuroimaging techniques.

Key words: Posttraumatic Stress disorder. Neurobiology. Review.

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se define como el conjunto de síntomas que el individuo desarrolla tras haber sido testigo, haber participado o haber escuchado «un suceso traumático estresante en extremo». Puede desarrollarse tras un acontecimiento traumático puntual, como una agresión física o un desastre natural, o por la exposición repetida a una serie de experiencias traumáticas como las producidas por las guerras o por abusos sexuales persistentes. Se caracteriza por la rememoración intrusiva del trauma a través de flashbacks o pesadillas, que se acompañan de intensa ansiedad, evitación de situaciones relacionadas con el trauma y embotamiento afectivo. De acuerdo con la definición más reciente del DSM-IV, la persona responde con horror, desesperanza o temor intenso al acontecimiento traumático y los síntomas, reexperimentación del suceso y aumento de la activación (aurosas), deben durar por lo menos un mes y alterar de modo significativo sus actividades cotidianas.

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) está cobrando cada vez más importancia, debido a su elevada prevalencia y al impacto social que conlleva. Se estima

que su prevalencia es de un 5 a un 10%, casi la mitad que la depresión mayor. Estos datos varían mucho, en función del tipo de metodología utilizada, de la población estudiada y de los criterios diagnósticos empleados para definir el trastorno, encontrándose índices de prevalencia menor cuando se aplican criterios DSM-IV que cuando se utiliza la CIE-10. Los resultados de un estudio reciente realizado por la ECA (Epidemiologic Catchment Area) indicaron unas tasas de prevalencia de un 1% a un 2%. Otros estudios posteriores parecen sugerir tasas de prevalencia mucho más elevadas que la comunicada por la ECA, si bien las diferencias podrían atribuirse, como ya hemos comentado, a la diferente metodología utilizada (1).

Hay que destacar, por otra parte, que el TEPT supone un importante coste para la sociedad, al reducir la productividad laboral (considerada en días de trabajo perdido) (2). En cuanto al sexo, es más frecuente en mujeres que en hombres, existiendo diferencias en cuanto a la vulnerabilidad a traumas específicos. En este sentido, un suceso violento o una agresión física es más frecuente que produzca un TEPT en una mujer que en un hombre (2).

Otro de los datos que ponen de manifiesto las importantes repercusiones del TEPT, es la elevada frecuencia con que estos pacientes presentan conductas suicidas (3), así como la elevada comorbilidad con otros trastornos de ansiedad, depresión y con abuso de sustancias. Ello es más evidente cuando la exposición al trauma es crónica, como ocurre en zonas con problemas étnicos o políticos mantenidos (4).

NEUROBIOLOGÍA DEL ESTRÉS

Una cuestión que inmediatamente se plantea para entender las consecuencias biológicas de la exposición al trauma es la definición de acontecimiento traumático y la diferencia entre experiencia traumática y estresante. La definición más común enfatiza la idea de que la exposición al trauma implica amenaza para la vida o al menos para la integridad física, acompañándose de sentimientos de temor, desesperanza u horror. Una de las diferencias fundamentales entre el acontecimiento traumático y otros tipos de acontecimientos estresantes crónicos (cambios de trabajo, cambios de pareja, divorcios...) es que estos últimos suelen a menudo aliviarse al desaparecer el suceso estresante. En contraste, en el TEPT se describen efectos adversos asociados con la exposición al trauma, que continúa incluso décadas después del suceso.

Para entender los fundamentos biológicos del trastorno por estrés posttraumático hay que tener en cuenta la neurobiología del estrés (5). De hecho, el TEPT se ha considerado como el resultado de las alteraciones biológicas y psicológicas resultantes de la activación de las áreas cerebrales implicadas en la percepción y en la respuesta al estrés. En este sentido, la amígdala es la responsable de percibir la agresión y sus proyecciones sobre el puente reticular caudal inician la conducta defensiva. Al mismo tiempo, sus proyecciones sobre el hipotálamo ponen en marcha la respuesta simpática (catecolaminérgica) y sus proyecciones sobre el tracto solitario desencadenan la respuesta parasimpática. El eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA) es también activado mediante neuropéptidos que liberan al factor liberador de corticotropina (CFR), que a su vez media la liberación del cortisol adrenal, responsable, en último término, de inhibir la respuesta iniciada por el estrés. La elevación de cortisol en respuesta al estrés de forma mantenida produciría a largo plazo un efecto tóxico sobre las áreas cerebrales responsables de la memoria, en concreto, sobre el hipocampo y sobre el córtex medial prefrontal. Estos cambios estructurales y funcionales podrían ser los responsables de la hiperconsolidación de la memoria traumática y de los episodios de flash-back que se han asociado clásicamente al TEPT. Por otra parte, en la vía de procesamiento de la respuesta al estrés, parecen estar implicados moduladores de la memoria como el ácido glutámico y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y otros neurotransmisores como la serotonina.

NEUROBIOLOGÍA DEL TEPT

En el TEPT existen alteraciones biológicas similares a las observadas en la respuesta al estrés. Sin embargo, algunas de las alteraciones encontradas en el TEPT no parecen responder al modelo de estrés habitual. Hasta el momento se han encontrado alteraciones en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA), en el sistema noradrenérgico, sistema serotoninérgico, sistema opioide, sistema glutamatérgico, así como en la función tiroidea y en algunos neuropéptidos. Asimismo, las técnicas de neuroimagen han permitido observar algunas alteraciones que se describirán a continuación.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISO-ADRENAL

Ya se expuso cómo el estrés activa el CFR y otros neuromoduladores hipotalámicos que estimulan la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y del cortisol que, a su vez, ejerce sobre el eje HPA un feedback negativo.

En pacientes con TEPT se ha observado una hipersecreción de CFR similar a la encontrada en situaciones estresantes (6, 7), pero paradójicamente los niveles de cortisol basal se han encontrado disminuidos y aparece una inhibición del feedback negativo sobre el sistema HPA (8). Por tanto, el cortisol no aumenta de modo paralelo al aumento de CRF observado y, de esa forma, la disminución de los niveles de cortisol pudiera constituir una alteración específica del TEP. Algunos autores interpretan esta disminución como un mecanismo de adaptación crónica al estrés. Sin embargo, esto conllevaría una disminución de los niveles de CRF que no aparece en este trastorno (9). Por otra parte, algunos estudios revelan que los niveles de cortisol inmediatamente después de un accidente traumático están significativamente disminuidos en aquellos pacientes que posteriormente desarrollan un TEPT, sugiriendo que las alteraciones del eje HPA están presentes desde el momento en que se produce el hecho traumático (10).

En los pacientes con TEPT se ha observado además una hipersupresión de la respuesta del cortisol tras la administración de dexametasona (11). La hipersupresión del cortisol podría explicarse por la existencia de una hipersensibilidad de los receptores glucocorticoides, así como por el aumento del número de estos receptores en el hipocampo. Este aumento podría ser secundario a la disminución de los niveles de cortisol, aunque también podría estar en relación con el elevado feedback negativo observado en este trastorno. Si esto último fuera cierto, la hipersensibilidad de los receptores glucocorticoides podría ser una alteración primaria en el TEPT. La elevación del feedback negativo del eje HPA y la exagerada respuesta del cortisol a la administración de dexametasona ha sido replicado en varios estudios y para algunos autores traduciría la intolerancia al estrés observada en los pacientes con TEPT (12, 13).

En resumen, el perfil de las alteraciones del eje HPA encontradas en el TEPT parece ser bastante específico y se caracteriza por niveles de cortisol disminuidos, por una hipersensibilización de los receptores glucocorticoides y por una respuesta de hipersupresión tras la administración de dexametasona que es opuesta a la respuesta obtenida en la depresión.

SISTEMA NORADRENÉRGICO

Uno de los hallazgos más consistentes en la etiopatogenia del TEPT es la hiperactivación de la función adrenérgica que parece estar relacionada con varios de los síntomas típicos del TEPT. Entre ellos, en la hiperreactividad con aumento del arousal (criterio D del DSM-IV), en la rememoración recurrente del hecho (criterio B del DSM-IV) y en la disociación relacionada con la evitación de los estímulos asociados al trauma (criterio C del DSM-IV). Respecto a las alteraciones observadas en la memoria, distintos hallazgos sugieren que las catecolaminas aumentan la consolidación en la memoria de aquellos eventos que provocan una respuesta emocional, de forma que en el TEPT, la rememoración e hiperconsolidación del trauma puede ser secundario al aumento de la respuesta noradrenérgica, respuesta que, por otro lado, pudiera estar reforzada, ya que en estos pacientes el cortisol encargado de inhibir la activación noradrenérgica está disminuido.

La hiperrespuesta del sistema simpático ha sido demostrada por los elevados niveles de catecolaminas a nivel periférico, tanto en estado basal como tras estimulación (14), así como por la anormal sensibilidad demostrada tras la administración del antagonista alfa-2-adrenérgico yohimbina que actúa estimulando el sistema noradrenérgico. En los pacientes con TEPT la administración de yohimbina aumenta por una parte su sintomatología (ansiedad, ataques de pánico, síntomas disociativos), y por otra los niveles del metabolito noradrenérgico metoxihidroxifenilglicol (MHPG) (15).

Otros estudios parecen sugerir la existencia de una disminución de los receptores alfa-2-adrenérgicos en el TEPT. En este sentido, Perry et al encuentran que en estos pacientes los receptores alfa-2-adrenérgicos son más sensibles a las catecolaminas (16).

En general, el aumento del tono noradrenérgico reconocido en el TEPT ha permitido hipotetizar que aquellos fármacos que inhiban la liberación presináptica de la noradrenalina, como la clonidina, podrían ser eficaces en el tratamiento sintomático de esta enfermedad. En este sentido, se ha demostrado la utilidad de la clonidina en la disminución de los flashback nocturnos y la de otro alfa-2-agonista, la guanfacina, en las pesadillas (17, 18).

SISTEMA SEROTONINÉRGICO

La serotonina modula la respuesta de los corticosteroides al estrés mediante la liberación del factor liberador

de corticotropina (CFR) y tiene efectos directos sobre la función noradrenérgica. Además, la serotonina parece estar implicada en algunos mecanismos cerebrales alterados en el TEPT, entre los que se incluyen la regulación del sueño, la agresividad, la activación motora, la ansiedad o el humor.

Aunque no existen estudios sistematizados acerca de la neurotransmisión serotoninérgica en el TEPT, algunos datos parecen sugerir una disfunción del sistema serotoninérgico. En concreto, la administración del agonista serotoninérgico parcial meta-cloro-fenil-piperacina (m-CPP), que primariamente afecta a los receptores 5-HT_{1c} y 5HT₂, en pacientes con TEPT produjo ataques de pánico y aumento de la ansiedad en algunos, pero no en todos los pacientes estudiados (19). Es interesante resaltar que este grupo de pacientes diferían de los que eran sensibles a la yohimbina, lo que sugeriría la existencia de dos subgrupos neuroquímicos diferenciados dentro del TEPT similares a los vistos en el trastorno depresivo (sensibilizados por noradrenalina o por serotonina). Para confirmar esta teoría, sería oportuno comparar la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en aquellos pacientes sensibles a yohimbina y a m-CPP.

Por otra parte, la disregulación del sistema serotoninérgico parece confirmarse por estudios que han demostrado la eficacia de los ISRS frente a otros antidepresivos en el TEPT (20).

SISTEMA OPIOIDE

Los péptidos opioides incluyen tres tipos de compuestos: endorfinas, dinorfinas y encefalinas, que se unen a diferentes receptores distribuidos en el SNC. Hay abundantes evidencias de que los opiáceos endógenos juegan un papel durante la respuesta al estrés, actuando sobre la hipófisis posterior y el sistema de la hormona gonadotropina. Así las dinorfinas y encefalinas inhiben la liberación de oxitocina, mientras que las β-endorfinas inhiben la secreción de vasopresina. Además, la estimulación de la CRF por los opiáceos inhibe la liberación de la gonadotropina, manifestándose clínicamente con amenorrea y alteración de la fertilidad, síntomas que se han detectado en algunas mujeres expuestas a situaciones de intenso estrés psicológico. Otro fenómeno especial es la llamada analgesia inducida por estrés, en la cual un estímulo estresante como una descarga eléctrica, produce una disminución de la respuesta al dolor, que puede ser revertida por antagonistas opiáceos como la naloxona, lo que indica el papel mediador de los opioides en la respuesta al estrés (21).

Los escasos estudios realizados muestran que los pacientes con TEPT tienen niveles más bajos de β-endorfinas, un descenso de la producción-liberación de la metionin-encefalina y posiblemente analgesia inducida por estrés (22).

Con respecto a algunos estudios realizados en veteranos del Vietnam, destacar que estos pacientes exhi-

bían analgesia inducida por estrés reversible con naloxona cuando se les exponían a películas de guerra. También se ha realizado un ensayo clínico abierto con un antagonista opiáceo en pacientes con TEPT excombatientes del Vietnam, detectándose un acción bifásica, ya que algunos de ellos presentaron efectos beneficiosos, con sensación de estar más vivos y con menos constricción emocional, mientras que otros experimentaron efectos intolerables como ansiedad, pánico y flashbacks (23).

De todas formas, estos hallazgos requieren de investigaciones ulteriores.

SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

El ácido glutámico es un neurotransmisor excitatorio primario cerebral que desempeña un importante papel en la respuesta al estrés. Las respuestas adrenérgica, serotoninérgica y dopaminérgica al estrés están moduladas por las neuronas glutaminérgicas de las estructuras corticales y límbicas implicadas en el nivel de arousal, en la percepción, en el procesamiento de la información y en la memoria. Tanto a nivel cortical como subcortical, el ácido glutámico a través de la estimulación de sus receptores actúa sobre las interneuronas gabaérgicas liberando al GABA. Por lo tanto, la liberación de ácido glutámico y de ácido GABA es simultánea.

En los pacientes con TEPT, se postula que el mantenimiento del estrés pudiera ser la consecuencia de la inhibición del sistema gabaérgico y del aumento de la activación del sistema glutaminérgico (24).

Por otra parte, el antagonismo del receptor glutaminérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) por el anestésico Ketamina provoca fenómenos disociativos característicos de los TEPT (24, 25). La aparición de fenómenos disociativos con antagonistas de los receptores NMDA sugiere la implicación de este sistema en la neuropatología del TEPT, aunque los datos hasta el momento son escasos y es necesario una mayor investigación en este sentido.

NEUROPEPTIDO Y

El neuropéptido Y se encuentra en el tronco cerebral, amígdala, hipotálamo, corteza, y se le atribuye una función de ansiolítico endógeno. Parece atenuar la acción de la CRF y de otros péptidos relacionados con el estrés. Ensayos preliminares en personal militar con arduo nivel de entrenamiento han mostrado que aquellos individuos con niveles más elevados de NPY toleraban situaciones de estrés intenso mejor que quienes tenían niveles más bajos (26). Estos hallazgos sugieren que la utilización de agentes farmacológicos que aumenten los niveles del NPY podrían proteger contra una excesiva secreción de CRF durante la respuesta a situaciones de estrés anormal, como el TEPT.

SUSTANCIA P

Recientemente se ha descubierto que la sustancia P se encuentra localizada en la región presináptica de neuronas adrenérgicas y serotoninérgicas, y que los receptores para esta sustancia se encuentran densamente concentrados en áreas cerebrales que juegan un importante papel en la respuesta al estrés y en la regulación de los comportamientos afectivos (tales como la amígdala, hipocampo, locus ceruleus, núcleo del rafe, sustancia gris periacueductal, hipotálamo, núcleo acumbens y striatum) (27).

El éxito obtenido en un reciente ensayo clínico para la depresión, con un antagonista de la sustancia P (MK-869), abre una nueva posibilidad terapéutica para el TEPT.

FUNCIÓN TIROIDEA

Algunos autores han encontrado una excesiva actividad tiroidea en veteranos del Vietnam con TEPT, informando de una relación lineal entre sintomatología del TEPT y niveles de T₃ libre (triiodotironina) (28). Sin embargo, la utilización de fármacos que normalicen la función tiroidea no parece mejorar los síntomas del TEPT.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Estudios experimentales han dado a conocer la existencia de anomalías morfológicas en el hipocampo de roedores y primates que fueron sometidos a estrés mediante la elevación del nivel de glucocorticoides (29).

En el TEPT, los estudios de neuroimagen (RMN) han demostrado una disminución del volumen del hipocampo. En principio, esta disminución se atribuía al efecto citotóxico del cortisol pero, dado que en el TEPT los niveles de cortisol están disminuidos, la atrofia parece depender de la hipersensibilidad de los receptores de glucocorticosteroides a este nivel (30, 31). Sin embargo, hasta el momento las conclusiones a este respecto no son definitivas y queda por determinar si la disminución del volumen es debida al trauma experimentado, o si por el contrario se trata de una alteración estructural previa que pudiera predisponer al desarrollo del TEPT.

Aunque los resultados obtenidos no son concluyentes, algunos estudios sugieren además la existencia de una disminución volumétrica de otras áreas cerebrales en el TEPT, como el lóbulo frontal y temporal (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson JR, Hughes D, Blazer DG, George LK. Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med* 1991;21:713-21.

2. Kessler RC, Frank RG. The impact of psychiatric disorders on work loss days. *Psychol Med* 1997;27:861-73.
3. Hendin H, Haas AP. Suicide and guilt as manifestations of PTSD in Vietnam combat veterans. *Am J Psychiatry* 1991;148:586-91.
4. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Foa EB, Kessler RC, et al. Consensus statement on post-traumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Supl 5):60-6.
5. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Supl 7):14-21.
6. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JM, Owens MJ, Southwick SM, et al. Elevated CRF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:624-9.
7. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Clin Cons Psych* 1996;64:191-201-3.
8. Yehuda R. Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 1999;44:34-9.
9. Yerhuda R, Levengood RA, Schemidler RA, Wilson S, Guo LS, Gerber D. Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder. *J Psychoendocrinol* 1996;21:1-16.
10. Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY. Predicting the development of posttraumatic stress disorder for the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* 1998;44:1305-13.
11. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL, Jr. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:583-93.
12. Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, Steinberg AM, Tashjian M, Yang RK, et al. Basal cortisol and dexametason suppression of cortisol among adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:929-34.
13. Stein MB, Yehuda R, Koverola K, Hanna C. Enhanced dexametason suppression of plasma cortisol in adult woman traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 1997;42:680-6.
14. Mc Fall M, Murburg M, Ko G, Veith RC. Autonomic response to stress in Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1990;27:1165-75.
15. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:266-74.
16. Perry BD, Southwick SM, Yehuda R, et al. Adrenergic receptor regulation in post-traumatic stress disorder. En: Giller EL, ed. *Biological Assessment and Treatment of Post-traumatic Stress Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990. p. 87-114.
17. Viola J, Ditzler T, Batzer W, Harazin J, Adams D, Lettich L, Berigan T. Pharmacological management of post-traumatic stress disorder: clinical summary of five-year retrospective study, 1990-1995. *Mil Med* 1997;162:616-9.
18. Harmon RJ, Rigg PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1996;35:1247-9.
19. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, Nicolaou AL, Nagy LM, et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:749-58.
20. Dow B, Kline N. Antidepressant treatment of post-traumatic stress disorder and major depression in veterans. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:1-5.
21. Stout SC, Kilts CD, Nemeroff CB. Neuropeptides and stress: preclinical findings and implications for pathophysiology. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY, eds. *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1995. p. 103-23.
22. Friedman MJ, Southwick S. Towards pharmacotherapy for PTSD. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY, eds. *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1995. p. 465-81.
23. Gover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1993;30:255-63.
24. Chambers RA, Bremner JD, Moghaddam B, Southwick SM, Charney DS, Krystal JM. Glutamate and PTSD: towards a psychobiology of dissociation. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999;4:274-81.
25. Krystal HJ, Bennet A, Bremer JD, et al. Toward a cognitive neuroscience of dissociation and altered memory function in posttraumatic stress disorder. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY, eds. *Neurobiological and Clinical consequences of Stress: From normal adaptation to PTSD*. Philadelphia Pa: Lippincott-Raven; 1995. p. 203-24.
26. Morgan CA, Wang S, Southwick SM, et al. Plasma NPY in humans experiencing acute uncontrollable stress. *Biol Psychiatry* (en prensa).
27. Rosen A, Brodin K, Eneroth P, Brodin E. Short-term restraint stress and s.c. saline injection alter the tissue levels of substance P and cholecystokinin in the peri-aqueductal grey and limbic regions of rat brain. *Acta Physiol Scand* 1992;146:341-8.
28. Wang S, Mason J. Elevations in serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat-related posttraumatic stress disorder: replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med* 1999;61:131-8.
29. Gurvits TG, Shenton MR, Hokama H, Ohta H, Lasco NB, Gilbertson NW, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:1091-9.

30. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal Damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 1990;10:2897-902.
31. Yehuda R. Linking the neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder with recent neuroanatomic findings. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999;4:256-65.

Correspondencia:
Marina Díaz-Marsá
Fundación Jiménez Díaz
Servicio de Psiquiatría
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: mmarsa@fjd.es