



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO

Memoria de Trabajo Fin de Grado  
Sant Joan d'Alacant  
Junio 2019

**Autor: María Escudero Rivera**  
Modalidad: Revisión bibliográfica  
Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. Definición y epidemiología del TEPT.....	4
2.2. Etiología, clínica y diagnóstico.....	5
2.3. Alteraciones neurobiológicas del TEPT.....	8
2.4. Objetivos terapéuticos en el manejo del TEPT.....	11
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	15
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
4.1. Diseño del estudio.....	16
4.2. Estrategia de búsqueda.....	16
4.3. Caja de búsqueda.....	17
5. RESULTADOS.....	18
5.1. Tratamiento farmacológico.....	18
5.1.1. Fármacos Antidepresivos.....	18
5.1.2. Fármacos Ansiolíticos.....	23
5.1.3. Fármacos Simpaticolíticos.....	24
5.1.4. Fármacos Antipsicóticos.....	25
5.1.5. Fármacos Antiepilépticos.....	26
5.2. Nuevas estrategias de tratamiento.....	27
5.2.1. Agentes de prevención.....	27
5.2.2. Nuevos agentes de tratamiento.....	29
6. DISCUSIÓN.....	32
7. CONCLUSIONES.....	35
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

## **1. RESUMEN**

El trastorno por estrés post-traumático (TEPT) es una alteración neurológica debida a la exposición a un evento traumático, que dependerá del tipo, intensidad y duración del trauma. Es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes, cuyos síntomas son los recuerdos angustiosos, dificultad para conciliar el sueño, falta de concentración, pesadillas y situación de amenaza o peligro entre otros. El objetivo del presente trabajo es analizar la evidencia disponible acerca del tratamiento farmacológico actual del TEPT, así como del estudio de nuevos fármacos que puedan presentar una mayor eficacia.

La metodología empleada consiste en una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos como Pubmed, Cochrane Library, Google Académico y guías clínicas, empleando palabras clave centradas en la temática de estudio.

Los resultados del trabajo muestran la dificultad de aplicar un abordaje terapéutico adecuado en pacientes con TEPT, ya que sólo existen dos fármacos aprobados (sertralina y paroxetina) para tratarlos. A pesar de ello, se han utilizado otros fármacos como ansiolíticos, antipsicóticos y simpaticolíticos, pero estos son considerados de segunda elección y para el manejo de síntomas más específicos del TEPT. Debido a esto, para incrementar el éxito del tratamiento del TEPT se ha considerado la necesidad de una terapia combinada entre farmacoterapia y psicoterapia. Además de estas herramientas se ha evaluado el papel terapéutico que podría tener nuevas estrategias de tratamiento centradas en aquellos pacientes con el fin de prevenir o reducir los síntomas del TEPT.

Como conclusión, es importante resaltar la necesidad de realizar más estudios para conocer mejor los aspectos clínicos del TEPT, y así poder desarrollar nuevas estrategias de tratamiento más eficaces y seguras.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Definición y epidemiología del TEPT

El Trastorno de Estrés Post-Traumático (TEPT) es un trastorno neuropsiquiátrico que se puede originar ante la exposición a algún tipo de experiencia traumática. El desarrollo del TEPT suele ocurrir un tiempo después de la exposición al evento traumático, y va a depender de diversos factores como el tipo, intensidad o duración del trauma, los rasgos de personalidad del individuo, la presencia de comorbilidades o los condicionantes ambientales, entre otros. La definición de TEPT ha ido evolucionando, de acuerdo con la cuarta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), el TEPT se definió primero como un trastorno de ansiedad. Sin embargo, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) se define como un trastorno neurótico relacionado con el estrés, y conforme a la quinta y última versión del DSM el TEPT se incluye en una categoría llamada "Trastornos relacionados con traumas y estresores" <sup>1</sup>.

Según estudios epidemiológicos, la prevalencia del TEPT es de alrededor de un 15,4% <sup>2</sup>. De manera general, encontramos que entre un 0,5% y un 10,8% de los hombres, y entre un 1,3% y un 18,3% de las mujeres sufren TEPT<sup>3</sup>. En cambio, la prevalencia de sufrir TEPT en los Estados Unidos es entre el 6,4% al 6,8% en comparación con los veteranos militares que es del 8%<sup>4</sup>. Esta prevalencia puede variar según la exposición a un tipo u otro de evento traumático. Los eventos traumáticos más frecuentes en Estados Unidos se relacionan con agresiones físicas y sexuales<sup>2</sup>. La probabilidad de desarrollar un evento traumático dependerá principalmente de factores relacionados con el evento al que se haya expuesto un paciente (tipo, intensidad, duración), pero también entran en juego otros factores relevantes como la edad en la que se produce la exposición o la presencia de otras comorbilidades psiquiátricas (ansiedad, depresión, psicosis). Además, las personas más desfavorecidas

tienen una mayor probabilidad de desarrollar TEPT, debido a la falta de recursos.

## 2.2. Etiología, clínica y diagnóstico

El principal factor etiológico para el desarrollo del TEPT es la exposición a un evento traumático. El TEPT puede ocurrir por diferentes tipos de traumas, entre ellos distinguimos los traumas físicos, como por ejemplo las agresiones. En este tipo de traumas la persona siente sensación de culpa o vergüenza, se encuentra sin apoyo social, además de experimentar una sensación de alarma mantenida<sup>3</sup>. También encontramos los traumas psicológicos como es el caso de presenciar alguna catástrofe o ser víctima de acoso. Ante este tipo de traumas el paciente expresa diferentes síntomas como el recuerdo recurrente del evento traumático, *flashbacks*, elevado nivel de ansiedad, o dificultad para conciliar el sueño, entre otros.<sup>5</sup>

En cuanto al género, el TEPT es más frecuente en mujeres. Esto es debido, al menos en parte, a la alta incidencia de violencia sexual doméstica y agresiones físicas en esta población, aunque también se debe a factores de vulnerabilidad inherentes al sexo femenino.<sup>6</sup> A medida que las mujeres se hacen mayores, los síntomas que experimentan pueden atribuirse a ansiedad o depresión, siendo además de mayor intensidad en mujeres que en hombres<sup>3</sup>.

En el TEPT nos encontramos con varios factores que nos van a ayudar a saber si una persona tiene mayor o menor vulnerabilidad para desarrollar TEPT, lo que puede ser muy útil en la implementación de posibles estrategias preventivas ante la exposición a un evento traumático. Dichos factores se pueden dividir de forma general en factores de riesgo o de resiliencia. Los **factores de riesgo** se asociarían a la mayor probabilidad de desarrollar TEPT, entre estos se podrían destacar el diagnóstico de un trastorno neuropsiquiátrico de base, encontrarse en una situación desfavorecida como por ejemplo aislamiento social o pobreza, o incluso el hecho de presentar rasgos de

personalidad predisponentes como son la introversión o, la timidez. Por otra parte, se tendrían los **factores de resiliencia** que reducen el riesgo de desarrollar un TEPT. En este sentido, cabe destacar que algunas personas que se enfrentan a una situación traumática, adoptan una estrategia para la búsqueda de apoyo social, familiar y sanitario con el objetivo de ser capaz de hacer frente a esa situación, y conseguir una táctica para superar las consecuencias psicológicas del evento traumático<sup>7</sup>.

Según la duración de los síntomas el TEPT lo podemos clasificar en agudo o crónico, dependiendo de si la sintomatología se presenta durante un tiempo inferior o superior a tres meses, respectivamente. En cambio, si pasan seis meses entre el acontecimiento traumático y el inicio de los síntomas, pasaríamos a denominarlo de inicio moderado, en lugar de clasificarlo en agudo o crónico<sup>8</sup>.

Los síntomas asociados al TEPT engloban recuerdos angustiosos, dificultad para conciliar el sueño, falta de concentración, pesadillas y situación de amenaza o peligro entre otros. Los individuos trataran de evitar todo aquello que les pueda recordar el evento traumático<sup>9</sup>. Además, hay situaciones en las que el paciente puede sentir **despersonalización**, ya que experimenta una sensación de sentirse apartado y observado, o también sentir **desrealización**, en el caso de estar ante una experiencia de irrealidad del entorno<sup>7</sup>.

El TEPT podrá ser diagnosticado si los síntomas duran un mes y causan angustia y/o disfunción (9). El diagnóstico del TEPT se realiza siguiendo la 5ª edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th edition*) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, *American Psychiatric Association*), cuyos criterios se recogen en la tabla 1.

<p><b>A. Exposición a una muerte real, lesiones graves o violencia sexual en una o más de las siguientes ocasiones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sufrir el evento traumático directamente.</li> <li>▪ Certificar como ocurrió el evento a otros.</li> <li>▪ Estudiar como le ocurrió el evento traumático a otros. En situaciones de muerte real el evento debe haber sido accidental o violento.</li> <li>▪ Sentir la exposición repetida de lo ocurrido en el evento traumático.</li> </ul>
<p><b>B. Presentar 1(o más) de los siguientes síntomas que se encuentran relacionados con el evento traumático después del suceso:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recuerdos repetitivos e involuntarios sobre el evento traumático.</li> <li>▪ Sueños repetitivos inquietantes sobre el evento del trauma.</li> <li>▪ Experiencias en las que la persona piensa que los eventos son recurrentes.</li> <li>▪ Alteración psicológica por la presencia de señales que recuerdan al evento traumático.</li> <li>▪ Reacciones fisiológicas a señales que se parecen a algo relacionado con el evento traumático.</li> </ul>
<p><b>C. Evitación permanente de estímulos relacionados con el trauma, que comienza después del evento traumático como puede ser alguno de estos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intentar evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos vinculados con el evento traumático.</li> <li>▪ Intentar evitar situaciones, como lugares, objetos, personas, que hagan recordar el evento traumático o se relacionen con ellos.</li> </ul>
<p><b>D. Alteraciones cognitivas en las cogniciones y el estado de ánimo relacionados con el evento traumático, que empiezan o empeoran después del evento, según 2(o más) de las siguientes situaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incapacidad de poder recordar aspectos importantes del evento traumático. Normalmente se encuentra asociado con la amnesia.</li> <li>▪ Perspectivas negativas y exageradas de uno mismo, los demás o en general.</li> <li>▪ Conocimiento permanente y cambiado sobre la causa o consecuencias del trauma en las que se culpa uno mismo.</li> <li>▪ Sentimiento emocional negativo como culpa, horror, miedo, etc.</li> <li>▪ Desinterés o desvinculación en actividades significativas.</li> <li>▪ Ineptitud duradera de percibir impresiones positivas, como satisfacción o felicidad.</li> </ul>
<p><b>E. Alteraciones importantes en la excitación y reactividad relacionadas con el evento traumático, que comienzan o empeoran después del trauma, según 2(o más) de las situaciones siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comportamiento susceptible y ataques de enfado expresados verbalmente o físicamente hacia personas u objetos.</li> <li>▪ Comportamiento imprudente o autodestructivo.</li> <li>▪ Hipervigilancia.</li> <li>▪ Exagerada respuesta de sobresalto.</li> <li>▪ Problemas de concentración.</li> <li>▪ Alteración del sueño.</li> </ul>
<p><b>F. La duración del trastorno (Criterios B, C, D y E) es más de un mes.</b></p>
<p><b>G. La alteración causa malestar o deterioro clínicamente significativo.</b></p>
<p><b>H. Alteración no es aplicable a los efectos de una sustancia como mediación o alcohol. (5)</b></p>

``Tabla 1. Criterios diagnósticos del TEPT. Información extraída del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales en su 5ª edición, 2013''<sup>10</sup>

Es importante destacar debido a la alta comorbilidad del TEPT se suele empeorar la clínica de la enfermedad y dificultar el tratamiento del paciente, por lo que resulta fundamental realizar un diagnóstico adecuado que guíe las decisiones en su abordaje terapéutico<sup>4</sup>.

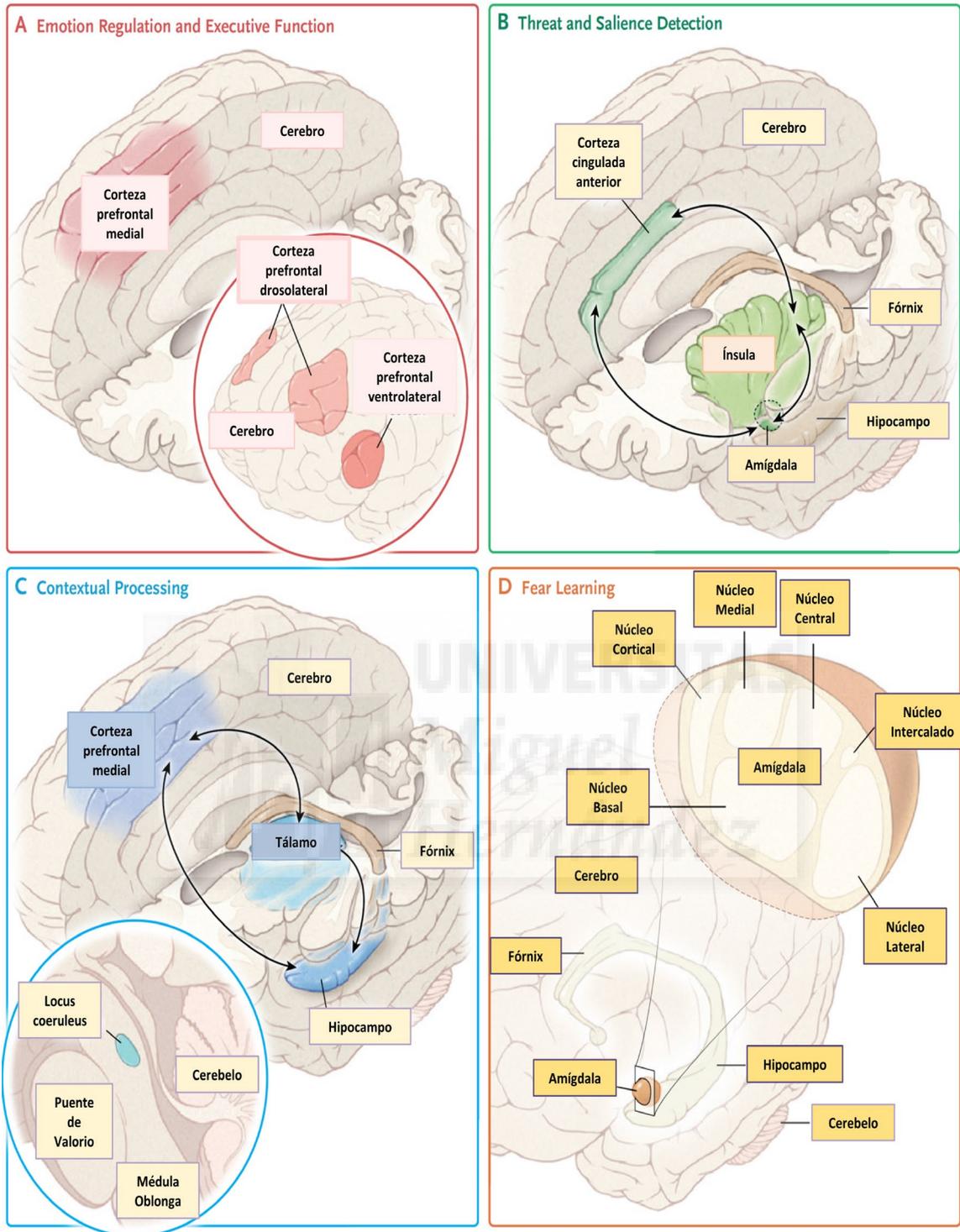
### **2.3. Alteraciones neurobiológicas del TEPT**

Actualmente no se conocen con exactitud todas las bases neurológicas del TEPT, y ello sigue dificultando su adecuado abordaje terapéutico. A pesar de ello, sí se han identificado alteraciones en determinados sistemas, regiones y circuitos implicados en el procesamiento de las emociones o en determinadas funciones cognitivas relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Anormalidades en estos sistemas intervienen en las respuestas al miedo, en la evitación de aquellos recuerdos relacionados con el evento traumático, en el procesamiento de las emociones o en la respuesta ante la situación traumática. A continuación, se detallan los aspectos funcionales que se ven afectados en el TEPT, y los circuitos y regiones involucrados:<sup>5</sup>

- **Función ejecutiva y regulación de la emoción:** la respuesta emocional tiene en cuenta la información, los distractores, así como la planificación de tareas, por lo que su regulación se fundamenta en la integridad de la función cognitiva. Por tanto, un deterioro de ésta puede ocasionar un déficit de memoria y concentración, un mal control de las respuestas emocionales, irritabilidad e impulsividad. Las personas con TEPT han mostrado un deterioro de las regiones frontoparietales, ocasionando una disfunción en la función cognitiva y en la regulación de la emoción. (ver panel A de la figura 1)<sup>5</sup>.
- **Detección de amenazas:** los fenómenos que regulan la detección e interpretación juegan un papel clave ante la exposición a estímulos potencialmente traumáticos. De hecho, los pacientes que desarrollan

TEPT, se caracterizan por mayor vigilancia, anticipación a la amenaza y reacción exagerada ante estímulos estresantes. La amígdala, la corteza cingulada anterior y la ínsula se encargan de la identificación y procesamiento de estos estímulos. Se han identificado alteraciones en este circuito que se correlacionan con una mayor vulnerabilidad por el desarrollo de TEPT, entre las que cabría destacar un aumento significativo en el volumen y actividad de la amígdala (ver panel B de la figura 1)<sup>5</sup>.

- **Procesamiento contextual:** un procesamiento contextual resulta importante en relación a la respuesta ante una situación desconocida. Esto va a depender, al menos en parte, de la señalización en el circuito que conecta la corteza prefrontal medial, el tálamo y el hipocampo. (ver panel C en la figura 1). La información de la que se dispone actualmente sugiere que una hiperfunción noradrenérgica en este sistema estaría relacionada con alteraciones en el procesamiento contextual, y con la mayor vulnerabilidad de desarrollar TEPT ante la exposición a situaciones muy estresantes o traumáticas<sup>5</sup>.
- **Aprendizaje del miedo:** diferentes estudios han encontrado la implicación de la amígdala en la formación de recuerdos con una intensa carga emocional y el desarrollo o aprendizaje del miedo a éstos (ver panel D en la figura 1). En pacientes con TEPT se han evidenciado alteraciones estructurales y funcionales en la amígdala, estrechamente asociadas al desarrollo de pensamientos intrusivos y la repetición de recuerdos del evento traumático<sup>5</sup>.



“Figura 1. Regiones del cerebro implicadas en la fisiopatología del TEPT: regulación de la emoción y función cognitiva, detección de amenazas, procesamiento contextual y aprendizaje del miedo”. Imagen adaptada de: Shalev, A. y cols., 2017, N Engl J Med<sup>5</sup>.

Además de la implicación y alteraciones de los diferentes circuitos y regiones cerebrales que se han mencionado, también es importante destacar las alteraciones que se conocen en diversos sistemas de neurotransmisión o señalización. Entre estos, el que más se ha estudiado e implicado sería el eje que regula la respuesta al estrés (eje hipotálamo-hipófisis-adrenal), habiéndose descrito alteraciones en diferentes dianas del mismo como niveles de cortisol en sangre aumentados. Asimismo, se han descrito alteraciones en sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico, que además sustenta la principal aproximación terapéutica que se emplea actualmente a través de la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). A pesar de la información de la que se dispone, todavía es necesario mejorar nuestros conocimientos sobre las alteraciones neurobiológicas que se asocian con el TEPT y que podrían ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas a partir de las que desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos<sup>5</sup>.

#### **2.4. Objetivos terapéuticos en el manejo del TEPT.**

El tratamiento de TEPT tiene como objetivo principal conseguir atenuar la revivencia del evento traumático, y que cuando se produzca esta situación se reduzca de forma considerable el nivel de ansiedad asociado. Para ello, se emplean abordajes tanto de tipo psicoterapéutico como farmacológico, y aunque el tratamiento farmacológico ha demostrado tener una alta eficacia, la psicoterapia ha demostrado ser más útil. A pesar de ello, un abordaje que integre ambos tipos de estrategias va a ser efectivo para tratar de evitar la recurrencia de los recuerdos relacionados con el evento traumático, o mejorar el afrontamiento de situaciones que recuerden la experiencia traumática, ayudando a conciliar el sueño, evitando la respuesta de sobresalto, o mejorando la concentración<sup>11</sup>.

La **psicoterapia** puede considerarse como un tratamiento de primera elección ya que hay diversos estudios que demuestran la mejoría de los síntomas del TEPT, especialmente cuando se emplean técnicas basadas en la exposición<sup>12</sup>. Podemos diferenciar varios tipos psicoterapia en relación a su utilidad

terapéutica en el TEPT. Algunos de estos están centrados en los síntomas del trastorno, mientras que otros están centrados en los problemas sociales, familiares o laborales. Entre las diferentes terapias descritas y empleadas actualmente, se destacan las que se comentan a continuación:

**a) Terapia cognitivo conductual**, que está implicada en los pensamientos, sentimientos y comportamientos de los pacientes. Esta terapia se centra en los síntomas del paciente con TEPT y tiene una duración de 12-16 sesiones ya sea en grupo o de forma individual<sup>13</sup>. La terapia cognitivo conductual está planteada con el fin de ayudar a tratar el evento traumático y disminuir la angustia psicológica, para ello el especialista ayuda al paciente dándole una educación ante las reacciones del trauma, ofreciéndole métodos de relajación, presentándole señales del evento traumático y modificando la capacidad cognitiva<sup>14</sup>. El objetivo es conseguir controlar el estrés asociado a la revivencia del evento traumático, y evitar las recaídas, siendo una de las terapias más efectivas en este tipo de pacientes<sup>13</sup>. Su propósito es conseguir que la persona sea capaz de reconceptualizar la percepción del evento traumático, así como su comprensión y afrontamiento<sup>13</sup>. Por lo tanto, el recuerdo del trauma se utiliza con el objetivo de reducir la evitación del trauma, para conseguir un mayor control, confianza y reducir los comportamientos de huida<sup>15</sup>.

**b) Terapia de exposición:** se utiliza como complementaria a la terapia cognitivo conductual, en la que nos encontramos ante la **exposición prolongada**, siendo un tipo específico de terapia cognitivo conductual, que se realiza con el objetivo de acercar al paciente a los recuerdos, sentimientos y situaciones relacionadas con el evento traumático. Esta terapia se basa en la completa evitación por parte del paciente, de cualquier factor condicionante que le recuerde a la experiencia traumática sufrida. Cuando el paciente se enfrenta a estas situaciones pueden disminuir los síntomas del TEPT, ya que aprende a que los recuerdos no son peligrosos y no es necesario evitarlos. Es una de las

terapias más prevalentes en el TEPT, la cual tiene una duración de tres meses, en las que se incluyen varias sesiones semanales. Para poder llevarla a cabo, los especialistas realizan una descripción general del tratamiento y de la situación que ha sufrido el paciente<sup>13</sup>. Esta terapia implica la exposición recurrente a los recuerdos traumáticos en un entorno terapéutico seguro. Las sesiones deben ser de larga duración para disminuir la ansiedad provocada<sup>15</sup>.

Además de las terapias mencionadas, también existe la **terapia de procesamiento cognitivo** que ayudará al paciente a enfrentarse y modificar su visión del trauma con el fin de detener los pensamientos que entorpecen la vida diaria<sup>13</sup>. Esta terapia incluye las consecuencias emocionales y cognitivas de la exposición del trauma, ya que las creencias negativas que el paciente sufre le ocasionan imposibilidad de procesar las emociones, ya que siente culpa y vergüenza<sup>15</sup>. La **terapia cognitiva** utilizada con el fin de disminuir la re-experiencia y el pensamiento incierto que le ha ocasionado al paciente el evento traumático<sup>13</sup>. Por último, encontramos la **terapia de habilidades de enfrentamiento** cuyo objetivo es ayudar al paciente a inventar recuerdos inhibitorios para fortalecer las asociaciones entre los aspectos originarios del trauma y el miedo, o la **terapia de desensibilización** que compagina visualmente los eventos del trauma con movimientos oculares bilaterales, con el fin de reducir modificaciones negativas en el conocimiento y el estado emocional<sup>14</sup>.

En relación al **abordaje farmacológico**, actualmente sólo hay dos fármacos aprobados por las principales autoridades reguladoras para tratar el TEPT, que pertenecen al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): la **sertralina** y la **paroxetina**. A pesar de ser útiles para el manejo de diversas características clínicas asociadas al TEPT, presentan algunas limitaciones dado que un elevado número de pacientes no responde bien al tratamiento. Por lo tanto, el hecho de disponer de un abanico terapéutico muy reducido junto con su eficacia limitada, motiva a que se sigan

desarrollando nuevos fármacos que mejoren el tratamiento de esta enfermedad<sup>14</sup>. En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica centrada en el tratamiento farmacológico del TEPT, para poder valorar qué fármacos se emplean actualmente independientemente de si tienen o no la aprobación de su indicación para el tratamiento del TEPT. Asimismo, se han revisado nuevos abordajes farmacológicos que se están ensayando y podrían mejorar el manejo terapéutico del TEPT.

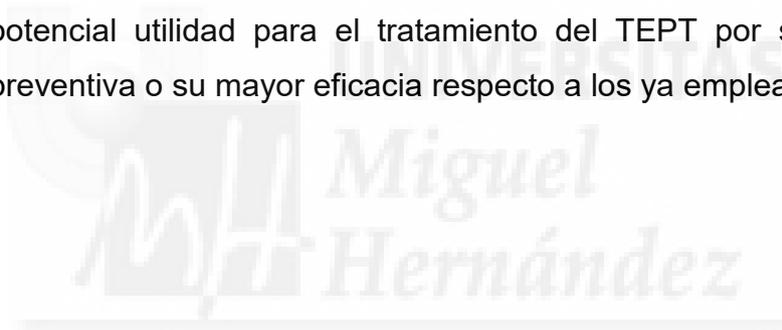


### 3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El **objetivo principal** de este trabajo es analizar la evidencia disponible acerca del tratamiento farmacológico actual del TEPT, así como del estudio de nuevos fármacos que puedan presentar una mayor eficacia.

Como **objetivos específicos** encontramos:

1. Realizar una revisión sobre las estrategias farmacológicas de las que se dispone actualmente para el abordaje del TEPT.
2. Analizar la utilidad terapéutica de los fármacos empleados para el manejo de los síntomas que caracterizan al TEPT.
3. Revisar la literatura científica acerca de nuevos fármacos con potencial utilidad para el tratamiento del TEPT por su capacidad preventiva o su mayor eficacia respecto a los ya empleados.



## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño del estudio

Para poder llevar a cabo este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos, tales como: Pubmed, Cochrane Library y Google Académico. Además, también se han consultado guías de recomendación clínica sobre el TEPT, como las publicadas por la Asociación Americana de Psicología (APA) y el *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE).

### 4.2. Estrategia de búsqueda

Para realizar la búsqueda en estas bases de datos, se han delimitado las palabras clave del trabajo conforme a los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). A continuación, para relacionar todas las palabras clave y conseguir los artículos adecuados para la revisión, se ha utilizado el operador booleano ``AND``. Además, con el objetivo de ampliar de ampliar la búsqueda, en algunas ocasiones se han incluido las referencias bibliográficas contenidas en determinados artículos, especialmente cuando se trataba de revisiones sistémicas.

Para la selección final de los artículos que se han analizado en el presente trabajo, se muestran a continuación los criterios de inclusión y exclusión que se emplearon

- **Criterios de inclusión:**

1. Los artículos podían ser artículos originales o revisiones.
2. Los artículos escogidos debían estar publicados en los últimos 17 años, dentro del periodo comprendido entre 2002 y 2019.

3. Se aceptaron las referencias que incluyeran resultados tanto en humanos como en animales.

▪ **Criterios de exclusión:**

1. Artículos publicados con anterioridad al 2002.
2. Artículos que no estuvieran disponibles en inglés o español.
3. Artículos relacionados con otras patologías diferentes al TEPT.

#### 4.3. Caja de búsqueda

A continuación, se muestra las palabras clave empleadas en la caja de búsqueda y su conversión a términos MeSH:

Palabras Clave	DeCS	MeSH
Estrés Post-traumático	Trastorno por Estrés	Stress Disorders, Post-Traumatic
Farmacología	Tratamiento farmacológico	Drug therapy
Estrategia preventiva	Prevención	Prevention
Epidemiología	Epidemiología	Epidemiology
Endocannabinoide	Endocannabinoide	Endocannabinoids
Antidepresivos	Agentes Antidepresivos	Antidepressive Agents
Diagnóstico	Diagnóstico	Diagnosis

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Actualmente, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) junto con la anteriormente comentada terapia cognitivo conductual son considerados como tratamientos de primera elección del TEPT. Sin embargo, existen muchos factores atribuidos al paciente, al evento traumático o al entorno, que contribuyen de mayor o menor manera a que se produzca resistencia al tratamiento y se dificulte el manejo terapéutico de la enfermedad.

Para el tratamiento farmacológico del TEPT se suelen emplear fármacos antidepresivos, que pueden ayudar a controlar síntomas como la tristeza, la preocupación, la ira o la sensación de vacío. Entre estos encontramos los ISRS, sertralina y paroxetina, como tratamiento de primera elección. Sin embargo, también se han utilizado fármacos antipsicóticos, anticonvulsivos, benzodiacepinas y fármacos simpaticolíticos fuera de sus indicaciones, tal y como se comentará a continuación<sup>16</sup>.

#### **5.1.1 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS**

La utilidad de los fármacos antidepresivos en el manejo del TEPT viene avalada por la capacidad de éstos para mejorar determinados síntomas específicos del trastorno, así como por sus efectos sobre la sintomatología depresiva que en muchas ocasiones se presenta de manera comórbida con el TEPT. Como principales fármacos antidepresivos encontramos los (ISRS). Los demás antidepresivos que se han empleado para el manejo de TEPT mostraron utilidad terapéutica, pero son menos tolerados que los ISRS, lo que hace que no se conviertan en un tratamiento de primera elección.

Aunque los antidepresivos presentan diferentes mecanismos de acción, todos ellos actúan modulando en cierto modo la neurotransmisión

serotoninérgica y noradrenérgica a nivel del SNC. Además, han demostrado que ayudan en la respuesta al estrés y aumentan la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo. Las pautas que deben llevarse a cabo deben basarse en la gravedad de los síntomas, en la evidencia y además deben estar dentro de las capacidades del clínico. Para comenzar el tratamiento farmacológico los médicos deben hacer un ensayo de monoterapia con la dosis optimizada de medicamentos de primera línea. Esta dosis optimizada tiene en cuenta los resultados de la medicación, dosis y el tiempo de respuesta, es por ello que si el paciente responde se debe continuar el tratamiento, a excepción de si el fármaco no es tolerado. En cambio, si el paciente no responde debe aumentarse la dosis o cambiar de medicación. En el caso de que un inhibidor de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de norepinefrina no sea efectivo, se debe evaluar la posibilidad de cambiar de antidepresivo. Por lo tanto, es necesario evaluar la adherencia del tratamiento para ver cómo responde el paciente<sup>17</sup>.

#### **a) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).**

Los ISRS se han considerado efectivos en la disminución de la gravedad de los síntomas y en la prevención de recaídas en personas con TEPT. Aunque de forma general los ISRS son eficaces y bien tolerados, se necesitan más estudios para poder extraer conclusiones más precisas. Estos fármacos presentan algunas limitaciones como es el inicio tardío de la acción, una respuesta parcial o también efectos secundarios como son pérdida del deseo sexual, alteraciones gastrointestinales o alteraciones en el peso corporal. Todo esto hace que se piense en nuevos enfoques de tratamiento para el TEPT<sup>18</sup>.

Entre las principales utilidades de los ISRS encontramos, que reducen los síntomas principales del TEPT como son la hiperactividad, reexperiencia y evitación. Actualmente, y como ya se ha comentado

previamente, solo la **sertralina** y la **paroxetina** están comercializados y poseen indicación para el tratamiento del TEPT. Cabe destacar que se emplean otros ISRS pero su uso no está autorizado. Estos deben su efecto a la acción sobre los receptores serotoninérgicos de la amígdala y aquellas otras regiones que regulan la respuesta de miedo desencadenada ante la revivencia del evento traumático<sup>19</sup>.

Generalmente estos fármacos son considerados de primera elección para el manejo del TEPT, aunque existen excepciones para pacientes en función de cómo respondan al tratamiento. Es por ello que los fármacos deben adaptarse al paciente según sus necesidades<sup>20</sup>. La **Paroxetina** ha sido aprobada por la FDA para el TEPT a corto plazo, debido a resultados favorables. Ésta mostró mejorías en la gravedad de los síntomas del TEPT tras cuatro semanas de administración, en comparación con el placebo<sup>19</sup>. En cambio, la **sertralina** ha sido aprobada para el tratamiento a corto y largo plazo del TEPT, mostrando mayor eficacia conforme a las menores tasas de recaída con el uso de la sertralina en comparación con el placebo<sup>21</sup>. Entre sus principales efectos adversos encontramos la diarrea y los dolores de cabeza<sup>19</sup>. Asimismo, otro fármaco incluido en este grupo terapéutico es la **fluoxetina** que mostró una menor recaída en comparación con el placebo<sup>19</sup>.

De forma general, es importante destacar que los veteranos de guerra que desarrollan TEPT no responden de forma adecuada al tratamiento con ISRS, complicando su recuperación clínica y requiriendo la inclusión de aproximaciones psicoterapéuticas centradas en el trauma<sup>19</sup>. Por otro lado, según la APA el máximo beneficio de los ISRS depende de la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto es necesario asegurar la adherencia al tratamiento para conseguir un éxito adecuado<sup>13</sup>.

## **b) Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN).**

Los ISRN se han considerado eficaces para el TEPT. La **venlafaxina** presenta una mayor eficacia en comparación con el placebo. Además, muestra el mismo efecto en cuanto a seguridad y eficacia que la sertralina. Por lo tanto, es un fármaco de primera elección en el TEPT<sup>21</sup>. Cabe destacar que la **venlafaxina** ha demostrado aumentar los valores de presión arterial, por lo que hay que tener especial cuidado en pacientes con hipertensión.

En diversos estudios realizados con la **venlafaxina** en pacientes con TEPT, se demostró que tenía efectos beneficiosos en la evitación del recuerdo traumático y trastorno del sueño en comparación con el placebo. Los pacientes mostraron menor tasa de abandono con un valor menor al 30% en comparación con la sertralina y el placebo que fueron mayores<sup>21</sup>.

## **c) Antidepresivos tricíclicos (ATC).**

Los ATC bloquean la recaptación de norepinefrina y serotonina. Podemos encontrar varios fármacos como son la **imipramina** que disminuye los síntomas intrusivos, o la **amitriptilina** que muestra una mejoría en síntomas depresivos, ansiedad y los síntomas de intrusión y evitación, siendo mayor su mejoría en los síntomas de evitación que en los síntomas intrusivos<sup>22</sup>. También se hicieron estudios con **desipramina**, observando que mejoraba los síntomas depresivos, pero no la ansiedad o la sintomatología específica del TEPT.

En veteranos de guerra se mostró la eficacia de los ATC y se observó que se produciría una mejora significativa de la sintomatología en el 82% de los pacientes que se evaluaron. Sin embargo, resulta necesaria una

mayor evidencia acerca de la eficacia de los ATC que avale su empleo en el TEPT<sup>22</sup>.

#### **d) Inhibidores de la monoaminoxidasa A (IMAOA).**

Los IMAO-A fueron los primeros agentes cuya utilidad terapéutica en el TEPT fue analizada. Entre los fármacos más representativos encontramos la **brofaromina** que demostró tener eficacia sobre los síntomas del TEPT como son el trastorno del sueño, evitación de los recuerdos del evento traumático y reaparición de los factores estresantes<sup>20</sup>. Otro fármaco inhibidor reversible de la MAO-A es la **moclobemida**, que ha mostrado eficacia en reducir los síntomas intrusivos, los síntomas de evitación y la hiperactividad<sup>22</sup>.

#### **e) Otros antidepresivos**

La **mirtazapina** también fue considerada como fármaco de elección ya que es bien tolerada, y además tiene efectos positivos en pacientes que presentan ansiedad. Esta aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central y puede ser útil como alternativa a los ISRS y la venlafaxina. Como efecto secundario de la mirtazapina encontramos la sedación. Además, otro de los efectos adversos que encontramos es la disfunción sexual, pero este efecto secundario es menor a los ISRS, por lo tanto es una alternativa para aquellos pacientes que presenten este problema<sup>23</sup>.

### **5.1.2 FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS**

#### **a) Benzodiacepinas.**

La neurotransmisión mediada por el neurotransmisor inhibitoria ácido gamma-aminobutírico (GABA) se encuentra facilitada por parte de las

benzodiazepinas, que se comportan como moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A. Cabe destacar que, conforme a los resultados de diversos estudios, el GABA se encuentra disminuido en aquellas personas que presentan diagnóstico de TEPT. El GABA está implicado en los procesos de consolidación de memoria y en la regulación del miedo. Su disminución en la corteza parieto-occipital se encuentra relacionada con la gravedad de los trastornos del sueño que padecen los pacientes con TEPT, principalmente del insomnio<sup>11</sup>. Pocos son los estudios que han demostrado la eficacia de las benzodiazepinas en el tratamiento del TEPT. Fármacos como el **alprazolam** no mostraron mejorías en la sintomatología específica del TEPT, pero sí en el trastorno de ansiedad. Tampoco el **temazepam** a corto plazo tuvo un efecto significativo sobre el TEPT<sup>24</sup>. Sin embargo, el **midazolam** interrumpió los procesos de reconsolidación del miedo. Esto lleva a pensar que estos fármacos son útiles en el tratamiento de algunos aspectos clínicos del TEPT<sup>25</sup>.

Las guías de consenso recogen una postura definitiva en cuanto al uso de benzodiazepinas en pacientes con diagnóstico de TEPT, destacando la precaución en pacientes con patología dual, en los que exista un diagnóstico de TEPT junto con otro trastorno por uso de algunas sustancias. Estas guías señalaron que algunos pacientes con TEPT empeoran cuando son tratados con benzodiazepinas debido al deterioro del aprendizaje y los síntomas de abstinencia, por lo que es aconsejable evitar su uso<sup>18</sup>. Además, también presentan limitaciones en personas mayores ya que la vida media de las benzodiazepinas es mayor en estos pacientes debido a que su metabolismo hepático pueden ser más lento y porque además las personas mayores tienen disminuido el aclaramiento renal<sup>11</sup>.

Por lo tanto, las benzodiazepinas no mejoran los síntomas del TEPT de forma específica, aunque pueden reducir la ansiedad o los problemas

relacionados con la consolidación del sueño que este trastorno ocasiona. La tolerancia de su uso prolongado y la abstinencia deben manejarse o evitarse en aquellas personas que abusen de sustancias. En el caso de prescribir benzodiacepinas en pacientes con TEPT, son preferibles los agentes de acción prolongada, como es el caso del **diazepam** o **clonazepam**. Asimismo, deben ser usados durante el menor tiempo posible y no en monoterapia ni como tratamiento preventivo<sup>18</sup>.

### 5.1.3 FÁRMACOS SIMPATICOLÍTICOS

La señalización noradrenérgica en la amígdala está implicada en los efectos moduladores de los recuerdos traumáticos. La inhibición de esta señal noradrenérgica se ha estudiado con el objetivo de prevenir o disminuir el TEPT en relación con la memoria en el evento traumático inmediato<sup>23</sup>. Es por ello que una vez que se establece un recuerdo sobre el evento traumático la intervención farmacológica dirigida a manipular el sistema noradrenérgico puede ser útil para modular la activación de la memoria aversiva, y la recurrencia de los pensamientos intrusivos o *flashbacks*, que pueden ocasionar dificultad para conciliar el sueño. Entre los fármacos que han mostrado utilidad se encuentran:

#### a) $\beta$ -Bloqueantes

El **Propranolol**, que es un antagonista  $\beta$ -adrenérgico, se administró a personas que habían sufrido un evento traumático. En el que se vio que, el propranolol inyectado en la amígdala bloquea la reconsolidación, que es la que permite que el aprendizaje nuevo borre, y no simplemente suprima, los aprendizajes profundos, inconscientes e intensamente problemáticos que se forman durante la infancia o en momentos tormentosos posteriores, y que generan la mayor parte de los síntomas que llevan al paciente a desarrollar TEPT, pero no la consolidación, que

es un proceso de progresiva estabilización de la memoria, llevando a una memoria más duradera. Por lo tanto, el propranolol puede ser útil para tratar la reconsolidación en aquellos pacientes con TEPT, aunque actualmente no se acepta la eficacia para el TEPT<sup>20</sup>.

#### **b) Antagonistas $\alpha$ 1**

Entre ellos la **prazosina** que ha demostrado eficacia en el manejo de las pesadillas y el trastorno del sueño ocasionado por TEPT. Esto es debido a que la prazosina bloquea el receptor  $\alpha$ 1 en el sistema nervioso central y también bloquea los efectos de la liberación de norepinefrina. Entre sus principales efectos adversos encontramos la hipotensión. Aunque no ha sido un problema en aquellas personas que reciben este tratamiento, se recomienda una administración lenta. Hay estudios que demostraron una mayor eficacia de la prazosina en comparación con el placebo. Ésta fue bien tolerada y no ocasionó aumentos en la presión arterial<sup>23</sup>. También se comparó la eficacia para mejorar el sueño entre prazosina y la quetiapina en pacientes con TEPT, y se demostró que la prazosina era mejor tolerada<sup>20</sup>.

#### **5.1.4. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS**

Varios estudios han inspeccionado estos agentes para tratar el trastorno por estrés post-traumático. Algunos de ellos han sido utilizados como terapia complementaria en el trastorno depresivo. En un estudio que duró 12 semanas se investigó la **risperidona** en mujeres que tenían TEPT tras haber sufrido un abuso y agresión sexual, en el que al principio no se mostró eficacia para este trastorno, pero en comparación con el placebo sus efectos fueron mayores. Aunque la risperidona podría ser efectiva en síntomas psicóticos y en los síntomas del TEPT es necesaria una justificación adicional de su utilidad terapéutica. Por otra parte, la **olanzapina** también utilizada en este trastorno en aquellas

personas que habían sufrido abuso sexual, no tuvo ningún efecto sobre la sintomatología del TEPT.

En general, no hay mucha evidencia de que el uso de estos fármacos sea efectivo, y por lo tanto no son utilizados como primera elección<sup>13</sup>. Por otra parte, entre los principales efectos adversos encontramos aumento de peso, aumento de tensión arterial y elevados niveles de glucosa en sangre en ayunas<sup>20</sup>.

### **5.1.5. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS**

#### **a) Topiramato**

Entre los fármacos antiepilépticos encontramos el **Topiramato**, cuyo mecanismo de acción es múltiple, siendo destacable la potenciación de la neurotransmisión GABAérgica y la inhibición del sistema glutamatérgico. Actualmente, existe una fuerte evidencia acerca de la potencial utilidad del topiramato, dado que podría reducir los síntomas del TEPT. A pesar de ello, no existen suficientes pruebas que aseguren que el topiramato tenga menores efectos adversos que los antidepresivos. Sin embargo, es importante remarcar que ha demostrado eficacia en la reducción del consumo de alcohol, que normalmente se asocia con el TEPT<sup>13</sup>.

### **5.2. NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO**

Una mejor interpretación de las bases neurobiológicas del TEPT será primordial para desarrollar mejores tratamientos para el TEPT. Esta comprensión nos puede ayudar a prevenir la resistencia al tratamiento al tratar el TEPT antes y con una eficacia mayor. Esto puede ser efectivo no solo en personas con trastorno por estrés post-traumático, sino también en aquellos

que tenga una alta probabilidad de estar expuestos al trauma y que puedan desarrollar resistencia al tratamiento<sup>17</sup>.

Las nuevas estrategias de tratamiento del TEPT las dividimos en tratamiento activo o preventivo. El tratamiento preventivo a su vez se divide en primario en el caso de actuar antes de que ocurra la situación traumática o secundario en el caso de actuar poco después de la situación traumática, pero sin que hayan ocurrido ningún síntoma. Esta prevención secundaria está enfocada en aquellos pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar trastorno por estrés post-traumático.

### **5.2.1. AGENTES DE PREVENCIÓN**

Los fármacos que se mencionan a continuación son utilizados con el fin de prevenir la consolidación de los síntomas y el desarrollo del TEPT.

#### **a) PROPRANOLOL**

La noradrenalina es liberada en respuesta al estrés, la cual aumenta la activación autónoma. Se cree que la hiperactividad noradrenérgica mejora la complicación de los recuerdos angustiosos. El propranolol se utiliza con el fin de interferir en los recuerdos temerosos mediante el bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos postsinápticos que se encuentran en el núcleo basolateral de la amígdala. En estudio en modelos animales se pensó que el deterioro de la memoria tras administrar el propranolol se debe a una modificación de la respuesta emocional tras el evento traumático. Este fármaco reduce la respuesta emocional del evento traumático pero sin borrar la memoria de forma completa. El propranolol utilizado con el fin de prevenir el TEPT no mostró eficacia<sup>20</sup>. Además, presenta algunas limitaciones ya que puede producir asma y afecciones cardíacas preexistentes<sup>14</sup>.

## **b) GLUCOCORTICOIDES**

El eje hipótesis hipofisario adrenal es importante para disminuir el estrés y el desarrollo de TEPT. Los pacientes con bajos niveles de cortisol peritraumático tienen mayor riesgo de desarrollar TEPT. Hay hipótesis opuestas que dicen que la hidrocortisona puede mejorar la recuperación. Administrar hidrocortisona antes de la terapia de exposición prolongada puede reducir los síntomas del TEPT.

En un estudio de pacientes con estrés agudo se demostró que elevadas dosis de hidrocortisona disminuía los síntomas de estrés agudo y riesgo de desarrollar TEPT. En cambio en estudios de prevención secundaria con bajas dosis de hidrocortisona también se encontraron disminuidos los síntomas de depresión tras 1-3 meses de seguimiento<sup>14</sup>.

## **c) ANALGÉSICOS OPIÁCEOS**

Hay estudios que demuestran que administrar agonistas opioides como la morfina tras sufrir la situación traumática disminuye la posibilidad de desarrollar trastorno por estrés post-traumático, ya que se activa el sistema opioide mejorando el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Además, hay estudios en animales que demuestran que la morfina disminuye la ansiedad provocada por el estrés.

Otros estudios en animales demuestran que al liberar  $\beta$ -endorfinas en la amígdala ayudan a superar un factor estresante al inhibir la activación exagerada del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal<sup>14</sup>.

### **5.2.2. NUEVOS AGENTES DE TRATAMIENTO**

Los nuevos agentes de tratamiento se han diseñado con el fin de manejar farmacoterapéuticamente a aquellos pacientes que presenten

los síntomas del TEPT y estos sean persistentes. Entre éstos encontramos:

#### **a) KETAMINA**

La ketamina es un antagonista no competitivo del NMDA con eficacia antidepressiva y que además se ha postulado como potencial herramienta para evitar los intentos de suicidio, por lo que ha sido considerada como nuevo fármaco para tratar el desarrollo del TEPT. La infusión de ketamina disminuye de los síntomas del TEPT, y además ésta es bien tolerada<sup>14</sup>.

La ketamina se usa como anestésico, y hay estudios preclínicos que han demostrado que dosis subanestésicas de ésta aumentan la liberación del glutamato. En cambio, dosis anestésicas de ketamina poco después del evento traumático podrían favorecer la memoria y reducir los síntomas del TEPT.

Estudios realizados con animales demuestran que con dosis elevadas de ketamina se modifican la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Sin embargo, en estudios humanos se han mostrado niveles más bajos del BDNF en comparación con personas el placebo<sup>14</sup>.

#### **b) GRASAS OMEGA-3-POLIINSATURADAS**

Estudios animales han mostrado que el omega-3 mejora la neurogénesis del hipocampo, disminuye el miedo y la sintomatología del TEPT como es el caso de aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial, tensión muscular y la conductividad de la piel<sup>14</sup>.

### c) ENDOCANABINOIDES

El sistema endocannabinoide es un objetivo principal para tratar los síntomas del TEPT. Los receptores cannabinoide son los encargados de controlar, al menos en parte, tanto los procesos cognitivos como emocionales. Si se administran agonistas del receptor CB1 se facilita la desaparición del miedo. Sin embargo, los antagonistas del receptor CB1, la interrumpen. Debido a que influyen en la consolidación, extinción y recuperación de la memoria estos receptores son considerados como agentes secundarios de prevención del TEPT<sup>14</sup>.

La manipulación del sistema endocannabinoide a través de la amido hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), impide la degradación de los endocannabinoide endógenos. Por otro lado, la administración de **anandamida** (cannabinoide endógeno) en el hipocampo bloquea la reconsolidación del condicionamiento del miedo, lo que lleva a pensar que aumentar los niveles de endocannabinoide podría ser útil en mejorar la reconsolidación en el TEPT<sup>16</sup>.

### d) OXITOCINA

La oxitocina es conocida por sus propiedades ansiolíticas ya que mejora el tratamiento en pacientes con TEPT. Hay estudios que demuestran que la oxitocina no está implicada en el condicionamiento del miedo, pero si mejora la desaparición del miedo. Estudios de neuroimagen demuestran que la oxitocina administrada intranasal es capaz de debilitar la actividad de la amígdala ante estímulos amenazadores. La oxitocina puede ser usada sola o también junto a terapias de exposición<sup>11</sup>.

### e) D-CICLOSERINA

Las personas que desarrollan TEPT se ven afectadas por la extinción del miedo. Esta extinción provoca que una respuesta del miedo aprendida se reduzca a través de la presentación repetida del estímulo condicionado en ausencia del estímulo no condicionado. Se considera como un proceso en el que se forman nuevos recuerdos.

El sistema glutamatérgico, a través de los receptores NMDA, media los procesos de extinción del miedo condicionado al evento traumático. De esta forma, la manipulación del receptor NMDA puede facilitar dicha extinción (antagonismo) o la puede entorpecer (agonismo). Es por ello que, el bloqueo del receptor NMDA no solo está implicado en la extinción de los recuerdos aversivos, sino también en el restablecimiento del miedo. Por lo tanto, el receptor NMDA podría mejorar la extinción o el restablecimiento el miedo, pero no hay investigaciones suficientes que lo puedan confirmar.

En el caso de la **d-cicloserina**, se ha descrito que al ser u agonista parcial de los receptores NMDA, podría ayudar mejorando/facilitando los procesos de extinción, ocasionado por el estrés prolongado, lo que evidencia que la d-cicloserina aporta posibles efectos beneficiosos en pacientes con **TEPT**<sup>11</sup>.

## 6. DISCUSIÓN

El TEPT es una enfermedad neuropsiquiátrica heterogénea y multifactorial, cuyos mecanismos neuropatológicos no han sido todavía descritos con precisión, dificultando notablemente su tratamiento. Esta circunstancia se ha traducido en el muy escaso arsenal terapéutico disponible actualmente, teniendo solo a la sertralina y la paroxetina como fármacos con la indicación aprobada para el manejo del TEPT. A pesar de ello, en la práctica clínica se utilizan otros principios activos que pueden ser capaces de mejorar algunos síntomas representativos como los trastornos del sueño o el elevado nivel de ansiedad.

Los pacientes con TEPT presentan múltiples alteraciones en el sistema nervioso central que afectan a la regulación de las emociones, especialmente en relación al procesamiento y recuerdo de un evento traumático. Entre estas alteraciones, cabe destacar las que se producen en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, encargado de modular el estrés. Dicha regulación se produce, al menos en parte, a través del sistema serotoninérgico cuya implicación en la neuropatología del TEPT motivó el uso de los ISRS que actualmente constituyen el pilar fundamental de tratamiento de la enfermedad. El uso de este tipo de fármacos debe ser gradual y adaptado a la sintomatología y clínica de base del paciente<sup>11</sup>, cuyo objetivo principal es reducir los síntomas característicos del TEPT como los pensamientos intrusivos en relación al evento traumático, el elevado nivel de ansiedad o los trastornos del sueño, mejorando así la capacidad de recuperación del paciente<sup>17</sup>.

La revisión que se ha realizado en este trabajo nos lleva a definir como tratamiento de primera elección actual el TEPT la combinación de terapia cognitivo conductual, junto con los ISRS (sertralina y paroxetina), pudiendo también emplear los ISRN como la venlafaxina<sup>25</sup>. Además, se pueden emplear otros fármacos como algunos ansiolíticos, antipsicóticos o simpaticolíticos<sup>14</sup>, aunque de forma general se emplean como segunda elección y para el manejo de síntomas más específicos del TEPT.

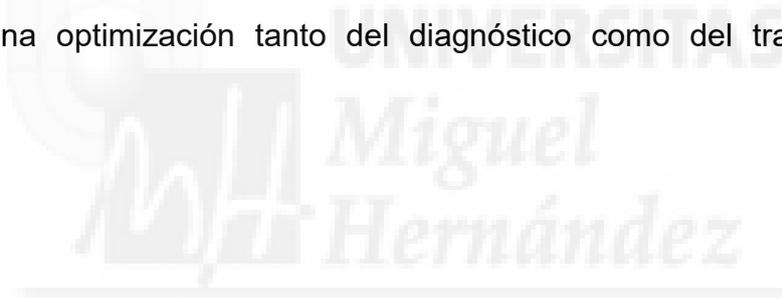
Los ISRS son los fármacos que tienen un perfil más completo ya que trata tanto los síntomas de embotellamiento y evitación como los síntomas de hostilidad, adicción, ansiedad, depresión, impulsividad e ideas de suicidio, mientras que los otros fármacos tienen mayor utilidad pero para síntomas más concretos. Por ejemplo los ISRN son utilizados para tratar síntomas de evitación y trastorno del sueño, o los ATC y IMAO-A tratan síntomas como las intrusiones o pesadillas<sup>26</sup>.

Además de las herramientas farmacológicas que se emplean habitualmente en la clínica, se ha evaluado el papel terapéutico que podrían tener nuevas estrategias de tratamiento enfocadas especialmente hacia aquellas personas que tienen una alta probabilidad de desarrollar un TEPT, principalmente por haber estado expuestas a un evento traumático notable, o por tener determinadas características que puedan aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad. De esta forma, se han propuesto diferentes fármacos que podrían actuar como agentes de prevención, pudiendo destacar el  $\beta$ -bloqueante propranolol, cuyas acciones se han relacionado con una mejora del procesamiento emocional de los recuerdos angustiosos asociados al evento traumático. Este tipo de aproximación terapéutica resulta de gran interés, pero implica una dificultad importante a la hora de identificar qué pacientes poseen una mayor vulnerabilidad para poder establecer una intervención temprana que sea capaz de evitar o al menos atenuar el desarrollo del TEPT.

Asimismo, se han analizado otros fármacos que podrían mejorar el tratamiento del TEPT en relación a los ya empleados, tanto en monoterapia como de forma combinada para poder establecer estrategias aditivas o sinérgicas que consigan un mayor éxito terapéutico. Se ha propuesto la utilidad que tendría la manipulación farmacológica del sistema endocannabinoide por su papel neuromodulador capaz de regular procesos relacionados con el miedo. Por otra parte, se ha descrito cómo el agonista parcial de receptores NMDA, la D-cicloserina, que podría ser clave en los procesos que faciliten la extinción del miedo. También podemos encontrar la oxitocina que actúa facilitando la

extinción del miedo. Por último, destacar la ketamina que ha sido propuesta para evitar los intentos de suicidio, pero no debe utilizarse en dosis subanestésicas ya que aumenta la liberación del glutamato sin disminuir los síntomas del TEPT.

A pesar de los avances que han experimentado en los últimos años en relación al abordaje terapéutico del TEPT, todavía es necesario realizar un esfuerzo considerable en mejorar nuestro conocimiento acerca de las bases neurobiológicas de la enfermedad. Este aspecto será fundamental para la identificación de nuevas dianas terapéuticas que a su vez permiten desarrollar nuevos fármacos con mayor eficacia y seguridad. En este sentido, el empleo de modelos animales que puedan reproducir algunos aspectos de la enfermedad, y los estudios en pacientes mediante la implementación de pruebas de imagen o análisis de muestras biológicas, será imprescindible para conseguir en última instancia una optimización tanto del diagnóstico como del tratamiento del TEPT.



## 7. CONCLUSIONES

- ✓ El TEPT es una enfermedad neuropsiquiátrica compleja en la que existe una alta comorbilidad con otros trastornos neuropsiquiátricos, como el trastorno de ansiedad, el trastorno depresivo o los trastornos por uso de sustancias, hecho que empeora la clínica y dificulta su tratamiento.
- ✓ Actualmente existe una alta limitación en cuanto al abordaje terapéutico del TEPT, dado que solo se dispone de dos fármacos con indicación aprobada (sertralina y paroxetina).
- ✓ La combinación de la farmacoterapia con la psicoterapia resulta indispensable para incrementar el éxito del tratamiento del TEPT.
- ✓ Es necesario mejorar el conocimiento de las bases neurobiológicas del TEPT para identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar nuevos fármacos que faciliten su abordaje terapéutico.
- ✓ Entre las nuevas herramientas farmacológicas que se están evaluando recientemente, resultan de especial interés aquellas que puedan presentar un cierto carácter preventivo en pacientes con una elevada vulnerabilidad por desarrollar TEPT.
- ✓ Todavía es necesaria la realización de más estudios para conocer mejor los aspectos clínicos y fisiopatológicos del TEPT, y desarrollar nuevas estrategias más eficaces y seguras.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Javidi, H. and M. Yadollahie, *Post-traumatic Stress Disorder*. Int J Occup Environ Med, 2012. **3**(1): p. 2-9.
2. Steel, Z., T. Chey, D. Silove, et al., *Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2009. **302**(5): p. 537-49.
3. Carvajal, C., *Trastorno por estrés postraumático: aspectos clínicos*. Revista chilena de neuro-psiquiatría, 2002. **40**: p. 20-34.
4. Wisco, B.E., B.P. Marx, E.J. Wolf, et al., *Posttraumatic stress disorder in the US veteran population: results from the National Health and Resilience in Veterans Study*. J Clin Psychiatry, 2014. **75**(12): p. 1338-46.
5. Shalev, A., I. Liberzon, and C. Marmar, *Post-Traumatic Stress Disorder*. N Engl J Med, 2017. **376**(25): p. 2459-2469.
6. Franco, M., *Posttraumatic stress disorder and older women*. J Women Aging, 2007. **19**(1-2): p. 103-17.
7. Gordon, J.A., *National Institute of Mental Health*. 2006.
8. Gordon, J.A. *National Institute of Mental Health (NIMH)*. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/trastorno-por-estres-postraumatico/index.shtml>.
9. Yehuda, R., C.W. Hoge, A.C. McFarlane, et al., *Post-traumatic stress disorder*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15057.
10. association, A.p., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. DSM-5*. 2013, Washington. Estados Unidos.
11. Kelmendi, B., T.G. Adams, S. Yarnell, et al., *PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments*. Eur J Psychotraumatol, 2016. **7**: p. 31858.
12. Jonas, D.E., K. Cusack, C.A. Forneris, et al., in *Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)*. 2013: Rockville (MD).
13. *American psychological association. Posttraumatic Stress Disorder*. <https://www.apa.org/ptsd-guideline>. 2017.

14. Thomas, E. and D.J. Stein, *Novel pharmacological treatment strategies for posttraumatic stress disorder*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. **10**(2): p. 167-177.
15. Freeman, C.P., *Psychological and drug therapies for post-traumatic stress disorder*. Psychiatry, 2009. **8**(8): p. 301-309.
16. Kirkpatrick, H.A. and G.M. Heller, *Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update*. Int J Psychiatry Med, 2014. **47**(4): p. 337-46.
17. Katz, C., M. Stein, D. Richardson, et al., *A review of interventions for treatment-resistant posttraumatic stress disorder*. Different views of anxiety disorders. Vol. 59. 2011.
18. Cooper, J., J. Carty, and M. Creamer, *Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: empirical review and clinical recommendations*. Aust N Z J Psychiatry, 2005. **39**(8): p. 674-82.
19. Ipser, J.C. and D.J. Stein, *Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD)*. Int J Neuropsychopharmacol, 2012. **15**(6): p. 825-40.
20. Jeffreys, M., B. Capehart, and M.J. Friedman, *Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: review with clinical applications*. J Rehabil Res Dev, 2012. **49**(5): p. 703-15.
21. Koller, A. and D.J. Stein, *Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder*. Mod Trends Pharmacopsychiatry, 2013. **29**: p. 154-63.
22. Albucher, R.C. and I. Liberzon, *Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review*. J Psychiatr Res, 2002. **36**(6): p. 355-67.
23. Sullivan, G.M. and Y. Neria, *Pharmacotherapy in post-traumatic stress disorder: evidence from randomized controlled trials*. Curr Opin Investig Drugs, 2009. **10**(1): p. 35-45.
24. Moye, J. and S.J. Rouse, *Posttraumatic stress in older adults: when medical diagnoses or treatments cause traumatic stress*. Clin Geriatr Med, 2014. **30**(3): p. 577-89.
25. Steckler, T. and V. Risbrough, *Pharmacological treatment of PTSD - established and new approaches*. Neuropharmacology, 2012. **62**(2): p. 617-27.
26. Mingote, C., F.M. Torr s Imaz, and S. Ruiz, *Trastorno de estr s Postraum tico*. Formaci n M dica Continuada en Atenci n Primaria. Vol. 6. 1999.