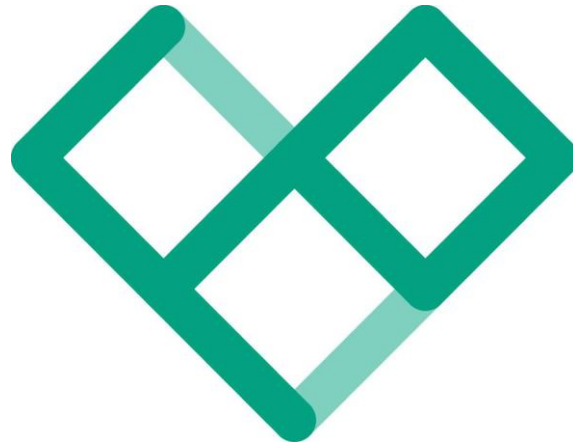


UNIVERSIDAD FERNANDO PESSOA CANARIAS



**CAMBIOS CEREBRALES ASOCIADOS AL TRASTORNO DE ESTRÉS
POSTRAUMÁTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Sara Grams González
Zaira González Amador
Grado en Psicología
Curso 2021/2022

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Introducción.....	6
3. Formulación del problema y justificación	13
4. Método.....	15
4.1. Criterios de selección de los estudios	15
4.2. Estrategia de búsqueda y fuentes de información.....	16
4.3. Evaluación del riesgo de sesgos.....	18
4.4. Análisis y síntesis de datos	18
5. Resultados	20
5.1. Estudios seleccionados	20
5.2. Descripción de las características de los estudios.....	22
5.3. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos.....	29
5.4. Principales resultados	31
5.4.1. Cambios cerebrales, a nivel estructural, asociados al TEPT	31
5.4.2. Cambios en la integridad de la sustancia blanca, asociados al TEPT	32
5.4.3. Cambios cerebrales, a nivel funcional, asociados al TEPT	33
5.4.4. Estabilidad de los cambios	34
5.4.5. Influencia de variables sociodemográficas y clínicas en los cambios cerebrales asociados al TEPT.....	35
5.4.6. ¿Las diferencias a nivel cerebral son factores de riesgo para el desarrollo del TEPT o consecuencia del mismo?.....	36
6. Discusión	38
7. Conclusiones	45
8. Referencias.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1 Diagrama de Flujo.....	21
Figura 2 Gráfico resumen de calidades metodológicas.....	31
Tabla 1 Formulación PICO para el establecimiento de la pregunta de investigación .	15
Tabla 2 Estrategias de búsqueda.....	17
Tabla 3 Principales características de los artículos incluidos.....	25
Tabla 4 Resumen de calidades metodológicas	30
Tabla 5 Medidas estructurales de los estudios.....	32

1. Resumen

El cerebro presenta estructuras que permiten hacer frente a las amenazas que se nos presentan; no obstante, cuando estas amenazas superan nuestra capacidad de respuesta, la probabilidad de desarrollo de trastornos como el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) aumenta. La presente revisión sistemática, realizada siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA, tuvo como objetivo principal estudiar los cambios cerebrales asociados al TEPT, así como la estabilidad de dichos cambios, la influencia de variables sociodemográficas y clínicas, y la posibilidad de que dichos cambios constituyan un factor de riesgo o una consecuencia del trastorno. Asimismo, la medición de estos cambios se fundamentó en el uso de instrumentos de evaluación, validados para la población con TEPT. Se incluyeron 14 artículos, con una calidad metodológica media y alta. Concluyendo, existe evidencia para apoyar la existencia de cambios estructurales y funcionales asociados al TEPT, observándose alteraciones en el volumen estructural y en el grosor cortical. Asimismo, se observó la influencia de variables sociodemográficas y clínicas en los cambios cerebrales asociados al diagnóstico. Por otro lado, cabe destacar, que aunque no se entiende completamente si los cambios cerebrales son causa o consecuencia del TEPT, se encontraron cambios en el hipocampo surgidos en el transcurso de la enfermedad. No obstante, la elevada tasa de prevalencia y la ausencia de bibliografía suficiente sobre la totalidad de los cambios cerebrales hacen necesario seguir investigando con el fin de mejorar la atención a estos pacientes.

Palabras clave: Trastorno de estrés postraumático, trauma, cambios estructurales, cambios funcionales, neuroimagen, integridad de sustancia blanca.

Abstract

The brain presents structures that allow us to face the threats that arise; however, when these threats exceed our responsiveness, the likelihood of developing disorders such as Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) increases. The present systematic review, carried out following the recommendations of the PRISMA declaration, had as its main objective to study brain changes associated with PTSD, as well as the stability of these changes, the influence of socio-demographic and clinical variables, and the possibility that these changes constitute a risk factor or a consequence of the disorder. Likewise, the measurement of these changes was based on the use of evaluation instruments, validated for PTSD population. Fourteen articles were included, with medium and high methodological quality. In conclusion, there is evidence to support the existence of structural and functional changes associated with PTSD, noticing alterations in structural volume and cortical thickness. Likewise, the influence of socio-demographic and clinical variables on the brain changes associated with PTSD diagnosis was observed. On the other hand, it should be noted that although it is not fully understood whether brain changes are a cause or consequence of PTSD, changes in the hippocampus that arise in the course of the disease were found. However, the high prevalence rate and the lack of sufficient literature on all brain changes, make further research necessary in order to improve these patients care.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, trauma, structural changes, functional changes, neuroimaging, white matter integrity.

2. Introducción

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) es un trastorno psicológico que puede surgir después de la experiencia de uno o más eventos traumáticos (American Psychiatric Association, 2022), tales como combates militares, trauma físico debido a lesiones u otros accidentes como violencia doméstica, secuestro, trauma en la infancia, abandono o abuso (Kunimatsu et al., 2020; Nisar et al., 2020). Asimismo, para el diagnóstico de TEPT se requiere: una exposición real o amenaza de muerte, lesión grave o violencia sexual; la presencia de síntomas de intrusión; una evitación persistente; alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo; y alteración de la alerta y la reactividad asociadas al evento traumático. A su vez, la duración debe ser superior a un mes, causar un deterioro en áreas importantes del funcionamiento y que este no se pueda atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica (American Psychiatric Association, 2022).

Este trastorno se caracteriza por sentimientos de pánico, ansiedad, temor y alteraciones negativas en el estado de ánimo. Los pacientes con este diagnóstico experimentan pensamientos o recuerdos recurrentes, intrusivos e involuntarios de su experiencia traumática y, a menudo, exhiben una mayor excitación y una mayor reactividad emocional, que puede manifestarse como hipervigilancia o una respuesta exagerada de sobresalto a amenazas potenciales (Harnett et al., 2020; Nisar et al., 2020). Asimismo, los síntomas de TEPT descritos pueden ocurrir con síntomas disociativos, es decir, un subtipo disociativo de TEPT que incluye despersonalización (por ejemplo, sentirse como si uno estuviera fuera de su propio cuerpo) y desrealización (por ejemplo, sentir que las cosas que suceden fuera de uno mismo son irreales o desconocidas) (Harnett et al., 2020; Polimanti y Wendt, 2021).

En relación a la prevalencia, los estudios de población general han demostrado que una gran proporción de personas en los países desarrollados han estado expuestas a al menos un evento traumático en su vida (estimaciones del 28 al 90%) (Polimanti y Wendt, 2021), oscilando la prevalencia de TEPT entre un 3,9% en la población general y un 5,6% en individuos expuestos a trauma (American Psychiatric Association, 2013; Kunimatsu et al., 2020).

Como se ha visto, no todas las personas desarrollan TEPT tras la exposición a un trauma. De hecho, se han descrito diversos factores de riesgo para el desarrollo del trastorno, que se pueden agrupar en las siguientes categorías: factores pre-trauma, peri-trauma o post-trauma (Nisar et al., 2020). Los factores de riesgo pretraumáticos incluyen problemas psiquiátricos o traumas previos, antecedentes psiquiátricos familiares, ser mujer, joven y tener nivel educativo menor, entre otros. La magnitud del trauma se clasifica como un factor peritraumático, junto con respuestas emocionales negativas (por ejemplo, miedo, horror, culpa y vergüenza) y experiencias disociativas peritraumáticas. En este sentido, las evaluaciones negativas postraumáticas, el afrontamiento inadecuado de los factores estresantes y el desarrollo de trastornos de estrés agudo, aumentan la probabilidad de desarrollar TEPT, mientras que el apoyo percibido protege al paciente con trauma de TEPT (Kunimatsu et al., 2020; Polimanti y Wendt, 2021).

En esta línea, estudios previos han encontrado que las mayores tasas de TEPT en individuos expuestos a trauma están asociadas con varios de los factores de riesgo pretraumáticos previamente nombrados. Asimismo, según Kunimatsu et al., (2020) y American Psychiatric Association (2022) la probabilidad condicional del desarrollo del TEPT varía según el tipo de trauma y sexo del individuo. Estas diferencias condicionales probablemente reflejan los roles de los factores sexuales, sociales y situacionales en el desarrollo, la expresión y la persistencia de los síntomas del TEPT.

Asimismo, el riesgo de desarrollar TEPT muestra diferencias evidentes entre los sexos, teniendo las mujeres cuatro veces más probabilidades de desarrollar TEPT en comparación con los hombres cuando se tiene en cuenta la exposición a eventos traumáticos. Por otro lado, teniendo en cuenta los traumas específicos, las tasas de TEPT entre mujeres y hombres son similares para accidentes, desastres naturales y la muerte súbita de un ser querido. No obstante, aunque las mujeres tienen 10 veces más probabilidades que los hombres de ser violadas, la incidencia de TEPT después de la violación es mayor en los hombres que la observada en las mujeres. Un escenario opuesto para la incidencia de TEPT específico del sexo está presente para el abuso sexual y físico (Polimanti y Wendt, 2021).

Más de la mitad de los pacientes con TEPT tienen comorbilidades psiquiátricas como trastornos del estado de ánimo, ansiedad o uso de sustancias. En este sentido, la

neuroimagen multimodal puede ayudar a disociar los procesos neurobiológicos específicos del TEPT de afecciones comórbidas, ya que estas condiciones comórbidas pueden afectar las medidas de neuroimagen y hacer que sea difícil determinar si las diferencias cerebrales se deben al TEPT, a la afección comórbida o una combinación de las dos (Harnett et al., 2020; Kunitatsu et al., 2020).

Con respecto a los antecedentes acerca de cambios estructurales asociados al TEPT, los estudios han mostrado volúmenes más bajos de la amígdala y el hipocampo en pacientes afectados con TEPT en comparación con pacientes sin TEPT o controles sanos. Asimismo, se han encontrado volúmenes disminuidos de la corteza cingulada anterior en pacientes que sufren de TEPT (Nisar et al., 2020), así como en las densidades de sustancia gris en el giro frontal superior bilateral que se extiende a la corteza cingulada anterior, la amígdala, el hipocampo, la corteza orbitofrontal lateral, el giro frontal y temporal inferior, la ínsula, el precentral izquierdo y el giro temporal medio y el cuerpo estriado derecho. En concreto, se encontraron densidades de sustancia gris disminuidas en participantes con un diagnóstico de TEPT, que se puede interpretar de al menos tres maneras: es adquirida, o congénita y, si se adquiere, está relacionada con la enfermedad o el estrés (Kunitatsu et al., 2020).

Por otra parte, Nisar et al., (2020) encontraron una correlación negativa entre la puntuación de la Escala Clínica administrada para el TEPT (Clinician-Administered PTSD Scale - CAPS) y el grosor cortical de la región del giro frontal derecho en pacientes con TEPT, lo que sugiere que el adelgazamiento cortical puede estar relacionado con la gravedad de los síntomas. En este sentido, encontraron un adelgazamiento cortical en las regiones del giro inferior derecho y parahipocampal, así como en el lóbulo parietal izquierdo en individuos con TEPT. Asimismo, se observó un menor grosor cortical en los lóbulos parietal, frontal y occipital, en el hipocampo y la corteza cingulada, y un mayor grosor cortical en la corteza calcarina en pacientes con TEPT (Nisar et al., 2020).

En relación al estudio de la integridad de la sustancia blanca, las imágenes por tensor de difusión (DTI) son particularmente poderosas para evaluar la integridad microestructural de la materia blanca (Catani, 2006), así como los métodos de tractografía, capaces de proporcionar una forma más sensible y precisa de examinar las anomalías en la conectividad microestructural de la materia blanca (Fani et al., 2016).

Investigaciones previas han explorado la integridad de la sustancia blanca en pacientes con diagnóstico de TEPT, observando una integridad alterada dentro del circuito fronto-límbico en diferentes tipos de eventos traumáticos, así como en el cíngulo (Fani et al., 2012; Schuff et al., 2011). No obstante, algunos investigadores encontraron, a su vez, una integridad alterada de la sustancia blanca fuera del circuito fronto-límbico en sujetos con diagnóstico de TEPT (Schuff et al., 2011; Zhang et al., 2012). La discrepancia observada en los distintos estudios podría estar condicionada por su diseño transversal, ya que los sujetos se incluyeron en el estudio únicamente tras el diagnóstico de TEPT, por lo que no se puede conocer la integridad de la materia blanca antes de la aparición del TEPT. No obstante, estudios que hacen uso de las imágenes por tensor de difusión (DTI) permiten observar la integridad de la sustancia blanca en los individuos previamente al diagnóstico de TEPT (Hu et al., 2016).

Por otra parte, en relación a los cambios funcionales asociados al TEPT, la resonancia magnética funcional en estado de reposo es un enfoque ampliamente utilizado para investigar la conectividad dentro del cerebro. Así, un estudio basado en este instrumento de medida encontró, examinando la homogeneidad regional (una medición de la coherencia de las señales de resonancia magnética funcional en estado de reposo), niveles de coherencia más altos en la amígdala, el hipocampo, el putamen y el tálamo en pacientes con TEPT (Nisar et al., 2020). En concreto, se encontró una actividad reducida del hipocampo durante el aprendizaje del miedo y otras tareas de memoria declarativa (Harnett et al., 2020). Asimismo, se encontraron actividades neuronales espontáneas alteradas en una amplia gama de regiones cerebrales entre pacientes con TEPT y controles, pudiendo esta actividad estar correlacionada con la gravedad de los síntomas del TEPT en algunas de estas regiones (Kunimatsu et al., 2020).

Por otro lado, Nisar et al., (2020) y Kamiya y Abe (2020) encontraron una mayor conectividad funcional entre la ínsula y la amígdala en los pacientes con diagnóstico de TEPT en comparación con los controles. Concretamente, Nisar et al., (2020) encontraron a su vez, una mayor actividad en las regiones de la ínsula y el cerebelo en pacientes con TEPT en comparación con un grupo no expuesto al trauma, y una mayor actividad en la corteza prefrontal ventral en comparación con los individuos expuestos al trauma. No obstante, Harnett et al., (2020) encontraron que esta hiperactividad de la amígdala y la sobreexpresión de la respuesta emocional en el TEPT

pueden estar mediadas por la disfunción de la corteza prefrontal ventromedial, por lo que el TEPT parece estar asociado con la "hipoactividad" de la corteza prefrontal ventromedial, que puede reflejar un fallo en la supresión de la activación de la amígdala y puede, a su vez, interrumpir el aprendizaje del miedo y los procesos de memoria.

Con respecto a la red de modo predeterminado, se ha postulado un mal funcionamiento de la misma. Este mal funcionamiento propuesto ha sido respaldado por estudios que vinculan el procesamiento autorreferencial alterado en pacientes con TEPT con la desregulación de la red en modo predeterminado (Kamiya y Abe, 2020).

En relación a la estabilidad de los cambios, estudios de resonancia magnética estructural de gemelos monocigóticos han sugerido que el menor volumen del hipocampo en el TEPT es un factor de riesgo previo al trauma (Kamiya y Abe, 2020). No obstante, Bonne et al, (2001) no encontraron una diferencia inicial en el volumen del hipocampo entre los sobrevivientes de trauma que desarrollaron TEPT y los que no lo hicieron. Por lo tanto, un volumen más pequeño del hipocampo no fue un factor de riesgo necesario para desarrollar TEPT en este grupo de sujetos, aunque defienden que es posible que se requieran más de 6 meses de expresión de TEPT para producir una reducción discernible del hipocampo (Bonne et al., 2001).

Por otro lado, con respecto a la influencia de variables sociodemográficas en los cambios cerebrales producidos por el TEPT, diversos estudios han encontrado en mujeres víctimas de violencia interpersonal con diagnóstico de TEPT un mayor aumento del flujo sanguíneo en porciones de la corteza prefrontal anterior (Henigsberg et al., 2019), así como mayor activación de la corteza insular (Shvil et al., 2013) y de la ínsula (Hughes y Shin, 2011) ante el recuerdo de estos eventos traumáticos. No obstante, se informó una disminución del flujo sanguíneo cerebral regional en la corteza cingulada anterior durante una tarea de Stroop emocional en mujeres con TEPT en relación con mujeres expuestas al trauma sin PTSD (Hughes y Shin, 2011).

Por otra parte, en mujeres expuestas a trauma, pero sin diagnóstico de TEPT, se ha encontrado una disminución de la anisotropía fraccional en el cíngulo posterior, apuntando hacia los cambios en la sustancia blanca como un factor de vulnerabilidad (Siehl et al., 2018).

De esta forma, la distinción entre las anomalías preexistentes y adquiridas son cruciales para el monitoreo de enfermedades y el descubrimiento de nuevas terapias, pero el conocimiento es actualmente limitado en este frente. No obstante, a día de hoy es ampliamente aceptado que varios factores genéticos contribuyen al riesgo de TEPT (Kamiya y Abe, 2020).

Finalmente, en relación a la posibilidad de que los cambios cerebrales puedan ser un factor de riesgo o una consecuencia del TEPT, el hipocampo fue el área de partida lógica para los estudios de resonancia magnética estructural en pacientes con TEPT, ya que estudios experimentales previos en animales habían sugerido que el estrés crónico daña el hipocampo (Kamiya y Abe, 2020). Sin embargo, se encontró que en los seres humanos la atrofia de una región particular del cerebro no significa necesariamente que la reducción de volumen sea el resultado del TEPT, puesto que esta reducción también puede ocurrir debido a factores de riesgo premórbidos (Kunimatsu et al., 2020).

Por ello, aunque no se entiende completamente si el trauma solo causa la reducción de volumen observada en los pacientes o si un volumen más bajo preexistente aumenta la vulnerabilidad para desarrollar TEPT (Kunimatsu et al., 2020; Nisar et al., 2020; Robinson y Shergill, 2011), los estudios prospectivos que examinan el desarrollo longitudinal de los cambios cerebrales en los años posteriores a la aparición del TEPT proporcionarán vistas más precisas del equilibrio de estos efectos en diferentes regiones del cerebro (Robinson y Shergill, 2011).

A continuación, se presentará una revisión sistemática de la bibliografía existente sobre los cambios cerebrales asociados al TEPT que consta de los siguientes apartados: en primer lugar, se realizará la formulación y justificación del problema a estudiar, incluyendo aquí las revisiones consultadas y sus limitaciones. A continuación, se expondrá el método, incluyendo los criterios de selección del estudio, la estrategia de búsqueda, la evaluación del riesgo de sesgos y el análisis y síntesis de los resultados. Posteriormente, se abordará el apartado de resultados que incluirá un primer subapartado de los estudios seleccionados, exponiendo la estrategia de búsqueda y, un segundo subapartado, consistente en la descripción de las características de los estudios. Del mismo modo, se expondrán los riesgos de los sesgos de los estudios incluidos y un último subapartado que se dividirá en seis bloques: cambios a nivel estructural, cambios

en la integridad de la sustancia blanca, cambios a nivel funcional, estabilidad de los cambios, influencia de variables sociodemográficas y clínicas, y responder a la cuestión acerca de si las diferencias encontradas a nivel cerebral son factores de riesgo para el desarrollo del TEPT o consecuencia del mismo. Se finalizará con la discusión, en función de los resultados obtenidos y de los objetivos descritos, y las conclusiones, punto en el que se expondrá una síntesis general, limitaciones y líneas futuras en relación al tema de estudio.

3. Formulación del problema y justificación

En el estudio de un trastorno con síntomas tan heterogéneos como los que caracterizan al TEPT, la consideración de los mecanismos subyacentes al mismo es de particular importancia, puesto que estos no están del todo claros (Graziano et al., 2019). La investigación previa sobre el TEPT se ha centrado, principalmente, en pacientes con TEPT crónico o en estudiar los efectos agudos del estrés postraumático en la función cerebral, la estructura y la bioquímica (Harnett et al., 2020).

Los efectos agudos del estrés postraumático parecen conducir a cambios a largo plazo en los procesos neuronales que apoyan el aprendizaje y la memoria del miedo y, en última instancia, conducen al desarrollo de TEPT. En este sentido, investigaciones longitudinales de los efectos a largo plazo del estrés postraumático beneficiarían nuestra comprensión de la neurobiología que subyace al desarrollo de este trastorno (Harnett et al., 2020), así como resultar en el desarrollo de terapias más efectivas (Henigsberg et al., 2018). Sin embargo, a nivel teórico, la necesidad de investigación longitudinal no se podrá solventar debido al limitado periodo estudio del que se dispone para la presente revisión sistemática, aunque sí permitirá el apoyo teórico en relación a los objetivos propuestos para la misma, basándose en instrumentos validados para la población con TEPT, técnicas de neuroimagen y las aportaciones de los artículos incluidos en la misma.

En la actualidad, mientras que se ha prestado mucha atención a los cambios estructurales y funcionales a nivel cerebral observados en pacientes con diagnóstico de TEPT, apenas hay revisiones sistemáticas que recojan la totalidad de los cambios observados (Harnett et al., 2020; Kamiya y Abe, 2020; Kunitatsu et al., 2020; Nisar et al., 2020). Asimismo, las revisiones sistemáticas centradas en la estabilidad de esos cambios o en si estos constituyen un factor de riesgo o una consecuencia del diagnóstico de TEPT, son escasas (Robinson y Shergill, 2011; Kamiya y Abe, 2020; Kunitatsu et al., 2020; Nisar et al., 2020). Por ello, aunque se ha avanzado en la identificación de quién está en mayor riesgo de desarrollar TEPT y en el desarrollo de intervenciones efectivas, aún se necesita una cantidad considerable de investigación para replicar estos hallazgos preliminares y difundir las intervenciones a los profesionales que trabajan con sobrevivientes de trauma.

Del mismo modo, considerando las tasas de prevalencia, es necesario dar respuesta a este tipo de pacientes, ya que desafortunadamente, se ha avanzado poco en la identificación de intervenciones que evitan que los supervivientes de eventos traumáticos desarrollen TEPT. Por ello, la investigación de los mecanismos neurobiológicos que subyacen al TEPT mediante neuroimagen permitirá realizar un avance en este sentido, ayudando en la búsqueda de nuevos marcadores que podrían ser valiosos para las personas que están potencialmente más expuestas a factores estresantes o situaciones traumáticas.

Por lo tanto, en la presente revisión sistemática se persigue responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿existen cambios asociados al TEPT en la estructura y/o funcionamiento cerebral, en comparación con personas no diagnosticadas con el citado trastorno? Por consiguiente, el objetivo general de la presente revisión sistemática es estudiar la presencia de cambios cerebrales asociados al TEPT. Como objetivos específicos se plantea: a) estudiar la presencia de cambios estructurales, funcionales y en la integridad de la sustancia blanca, asociados al TEPT; b) analizar la estabilidad de los posibles cambios objetivados; c) estudiar la posible influencia variables sociodemográficas y clínicas sobre los cambios a nivel cerebral; d) determinar si estos cambios son factores de riesgo para el desarrollo del TEPT o consecuencias del mismo.

4. Método

El presente trabajo pretende recopilar la evidencia empírica disponible sobre la presencia de posibles cambios cerebrales asociados al TEPT. Por ello, se considera como diseño del presente estudio, la revisión sistemática. Con la finalidad de facilitar la transparencia, la presente revisión se desarrolló siguiendo las recomendaciones expuestas en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*, <http://www.prismastatement.org>) (Liberati et al., 2009)

4.1. Criterios de selección de los estudios

La pregunta de investigación se formuló mediante el formato PICOS propuesto por el método PISMA. De esta forma, los participantes (P) objeto de interés son adultos (con una edad mayor o igual a 18 años) diagnosticados de TEPT (I), de los que se tomaron medidas de resultado (O) relativas a posibles cambios (estructurales y/o funcionales) a nivel cerebral. Esta muestra se comparó (C) con un grupo control, que presenta características sociodemográficas similares, pero en ausencia de diagnósticos psicopatológicos (Tabla 1).

Tabla 1

Formulación PICO para el establecimiento de la pregunta de investigación

P: población	Adultos (de edad mayor o igual a 18 años)
I: Intervención	TEPT
C: Comparador	Personas no diagnosticadas de TEPT
O: Medidas de resultado	Posibles cambios (estructurales y/o funcionales) objetivados a nivel cerebral
S: Tipo de estudio	No procede

Atendiendo a dicha formulación, se establecieron una serie de criterios de inclusión. En cuanto a los participantes (P), se consideraron elegibles los estudios realizados con personas de una edad igual o superior a 18 años. Por otro lado, con respecto a la intervención o factor de exposición (I), los casos objeto de estudio presentaban un diagnóstico de Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), según los criterios de la CIE-10, CIE-11, DSM-IV o DSM-5. En relación al comparador (C), se estableció la necesidad de incluir personas sin diagnóstico de TEPT ni otros trastornos

psicopatológicos, valorando además la necesidad de incluir estudios que estimen los cambios cerebrales a nivel estructural, funcional y/o en la integridad de sustancia blanca en lo relativo a las medidas de resultado (O). Finalmente, con respecto al tipo de estudio, se incluyeron estudios de diseño transversal, estudios longitudinales, ensayos clínicos, ensayos comparativos o ensayos de caso mayor a 1, publicados en los últimos 10 años, en los idiomas inglés o español.

Por otro lado, los criterios de exclusión se basaron en los mismos apartados que los anteriores. Así, en cuanto a los participantes (P), se excluyeron los estudios realizados con personas de una edad inferior a los 18 años. Por otro lado, con respecto a la intervención o factor de exposición (I), no se consideraron elegibles los estudios realizados con pacientes: a) que no cumplen los criterios diagnósticos para el TEPT basados en la CIE-10, CIE-11, DSM-IV o DSM-5; b) que presenten comorbilidad con otros trastornos psicopatológicos y/o c) que sufran enfermedades que puedan afectar al Sistema Nervioso Central. En relación a las medidas de resultado (O), se excluyeron los estudios que no medían los cambios estructurales y/o funcionales a nivel cerebral. Finalmente, en cuanto al tipo de estudio (S), se excluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, revisiones, estudios de caso único, estudios cualitativos, libros y documentos.

Con la finalidad de evitar posibles sesgos en la interpretación y/o comprensión, se decidió excluir aquellos estudios redactados en otro idioma distinto del español o inglés y aquellos no realizados en seres humanos. Asimismo, se decidió acotar la búsqueda de la bibliografía a los últimos 10 años, desde 2011 hasta el 9 de febrero de 2021 (fecha en la que se realizaron las búsquedas en las fuentes de datos). En consecuencia, quedaron excluidos todos aquellos estudios anteriores a dicho periodo.

4.2. Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Se elaboraron estrategias de búsqueda de información para las siguientes bases de datos: Pubmed, un motor de búsqueda con acceso a la base de datos MEDLINE; Scopus, una base de datos bibliográfica a la que se accedió a través de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT); y Web of Science (WOS), una plataforma que recoge las referencias de las principales publicaciones científicas de cualquier disciplina y a la que también se accedió a través del FECYT.

La estrategia de búsqueda consistió en una combinación de palabras clave, mediante términos MeSH (siglas traducidas del inglés “*Medical Subject Headings terms*”) combinados con operadores booleanos, para representar los conceptos de TEPT y neuroimagen. La búsqueda se realizó en todos los buscadores el 9 de febrero del año 2022, aplicando los siguientes filtros de búsqueda: estudios realizados en los últimos 10 años y que estuvieran redactados en los idiomas español e inglés.

La totalidad de los estudios obtenidos fueron trasladados al gestor de referencias Zotero (versión 5.0 para Windows) donde se fusionaron aquellos artículos duplicados. Para un mejor manejo de los datos, se exportaron estos resultados en formato CSV a una plantilla de Microsoft Excel (Microsoft Office 2013), lugar donde se eliminaron las columnas irrelevantes con el fin de mantener únicamente las columnas de título, resumen, DOI y la URL y añadir columnas adicionales con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Posteriormente, se realizó un primer cribado por título, palabras claves y contenido del *abstract*, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos. En un segundo cribado, los artículos fueron revisados a texto completo con el fin de determinar su elegibilidad en función, de nuevo, de los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 2

Estrategias de búsqueda

Base de datos	Fórmula	Filtros
Pubmed	("stress disorders, traumatic"[MeSH Terms] AND "neuroimaging"[MeSH Terms])	Intervalo de 10 años Idiomas español e inglés
Scopus	(INDEXTERMS ("stress disorders, traumatic")) AND (INDEXTERMS ("neuroimaging"))	Intervalo de 10 años Idiomas español e inglés
WOS	TS=(stress disorders, traumatic) AND TS=(neuroimaging)	Intervalo de 10 años Idiomas español e inglés

4.3. Evaluación del riesgo de sesgos

Con la finalidad de valorar la calidad metodológica de los artículos seleccionados, se hizo uso del programa elaborado por López de Argumedo, M., Reviriego E., Gutiérrez, A., y Bayon, J. (2017) de Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de Evidencia Científica y Lectura Crítica (plataforma FLC 3.0.), de aquí en adelante citado como “programa de fichas de lectura crítica”.

El programa de fichas de lectura crítica se empleó con el propósito de analizar la fiabilidad y la calidad de los estudios científicos incluidos en esta revisión, permitiendo detectar los estudios de mayor calidad científica y descartar así aquellos que ofrecen información poco fiable. Este software permite el análisis y síntesis de la evidencia de siete tipos de diseños de investigación incluyendo: pruebas diagnósticas, revisiones sistemáticas, ensayo clínico, estudio de cohorte, estudio de caso y control, evaluación económica y serie de casos.

En el presente estudio, la plantilla empleada fue la de casos y controles, puesto que era la que mejor se ajustaba al diseño de los estudios objeto de interés. Una vez seleccionada la plantilla, se procedió a responder preguntas respecto a la metodología de cada estudio, incluyendo la descripción del estudio, pregunta de investigación, el método, los resultados, las conclusiones, la existencia o no de conflictos de interés, y la validez externa, permitiendo obtener, finalmente, una evaluación de la calidad del estudio, que podía ser: alta, media o baja. Además, ofrece una tabla de evidencias que permite observar gráficamente un resumen de la calidad metodológica del estudio, así como una valoración global del mismo.

4.4. Análisis y síntesis de datos

Durante la lectura crítica de los artículos, se analizó y extrajo la información más relevante de los artículos en base a los objetivos de la presente revisión. De esta forma, se analizaron aspectos como las características de la muestra, la medición de las variables de interés, los instrumentos de evaluación utilizados, los principales resultados y conclusiones, la fiabilidad y validez metodológica, así como posibles conflictos de interés declarados por los autores. Además, se tuvieron en cuenta las coincidencias y

discrepancias existentes con el propósito de elaborar una síntesis cualitativa de la evidencia científica disponible.

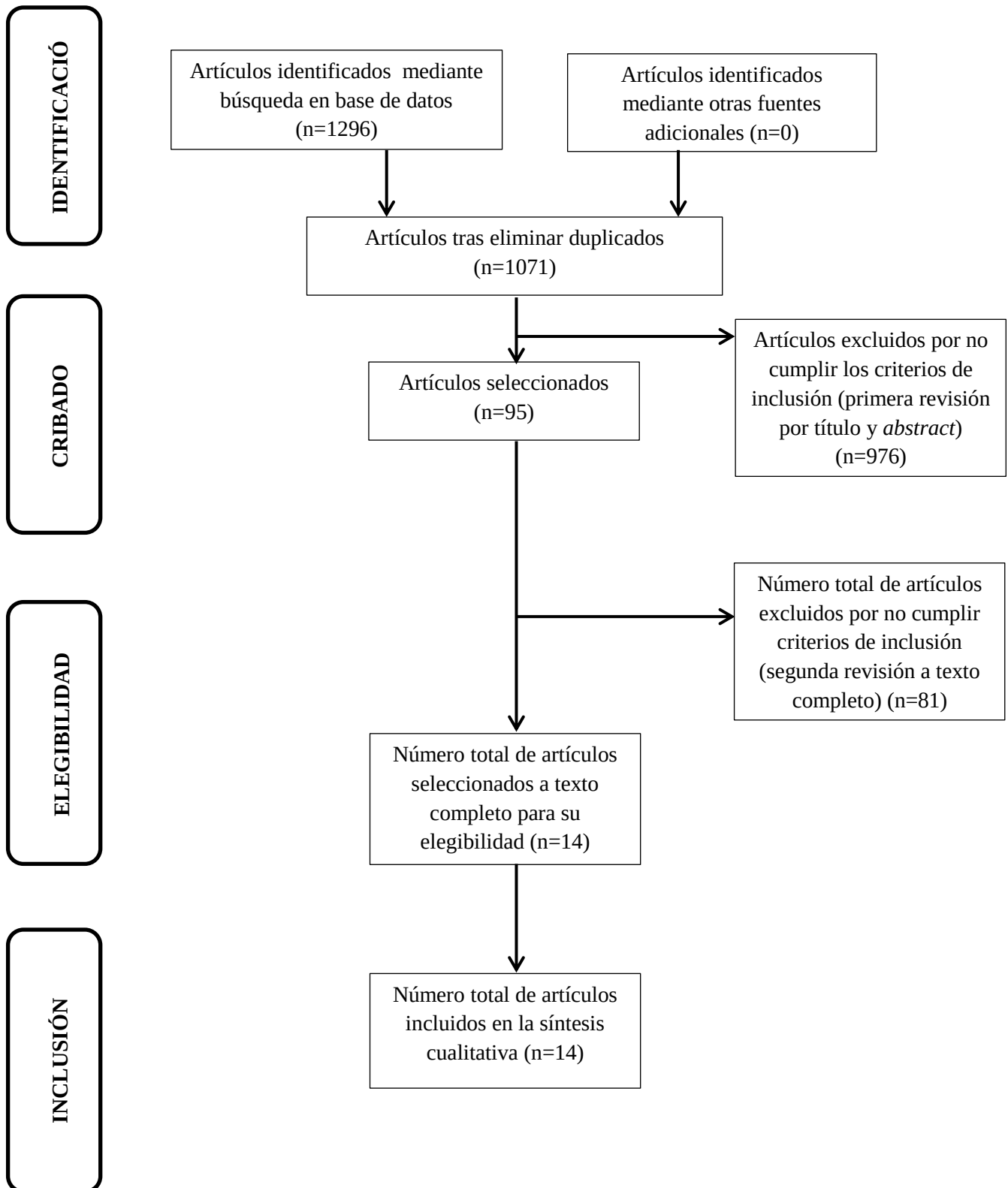
5. Resultados

5.1. Estudios seleccionados

La estrategia de búsqueda aplicada arrojó 495 resultados en Pubmed, 791 en WOS y 10 resultados en Scopus. Por tanto, se obtuvieron 1296 resultados. Posteriormente, se fusionaron los artículos duplicados, quedando un total de 1071 trabajos.

Durante el primer proceso de selección rápida por título, palabras claves y contenido del *abstract*, se excluyeron 976 artículos. El principal motivo de exclusión estuvo relacionado con la presencia de comorbilidad con otros trastornos psicopatológicos (432) y la presencia de tratamiento farmacológico actual de los participantes (544).

En la siguiente fase, los 95 artículos restantes fueron revisados a texto completo. En esta fase se excluyeron 81 artículos por no cumplir alguno/s de los criterios de inclusión: estudios que hacían uso de un fármaco, de placebo, psicoterapia o neurofeedback para comprobar los efectos a nivel cerebral en pacientes con TEPT (31); artículos que no cumplían con los criterios diagnósticos definidos en los criterios de elegibilidad (27); y artículos que no cumplían los criterios de inclusión establecidos para el del diseño de los mismos (23) (revisiones bibliográficas y estudios piloto). Por lo tanto, 14 artículos fueron incluidos en la presente revisión (Figura 1).

Figura 1*Diagrama de Flujo (Liberati et al., 2009)*

5.2. Descripción de las características de los estudios

Las principales características de los estudios seleccionados se presentan en la Tabla 3. En ella se muestran aspectos como el diseño del estudio, todos los diseños de casos y controles de corte transversal, salvo los realizados por Li et al., (2016a, 2016b) que son de corte longitudinal. El tamaño de la muestra total de los participantes variaba entre un mínimo de 20 (Liu et al., 2016) y un máximo de 179 (Li et al., 2016), siendo el número de casos y controles equilibrado en gran cantidad de los artículos (Fu et al., 2019b; Hu et al., 2016; Liu et al., 2016; Zhang et al., 2015, 2016a, 2016b, 2017). En relación a la cantidad de participantes diagnosticados con TEPT, todos los artículos presentaban una muestra menor o igual a 100.

La diferencia más sustancial se encuentra en el sexo de los participantes, siendo solo el artículo de Fu et al., (2019) el que lo iguala. En este sentido, Graziano et al., (2019) y Fani et al., (2016) limitaban los participantes únicamente a mujeres, mientras que Yuan et al., (2018) y Liu et al., (2016) incluyeron únicamente a hombres en su estudio. En el resto de artículos, la mínima diferencia entre los pacientes con diagnóstico de TEPT de ambos sexos tiene 1 participante (Hu et al., 2016), mientras que la máxima diferencia es de 32 participantes (Li et al., 2016). Asimismo, el 64,39% de los participantes incluidos en todos los estudios de la presente revisión eran de sexo femenino, correspondiendo el porcentaje restante al sexo masculino. Concretamente el 65,08% de los controles eran mujeres y la menor diferencia entre sexos se encuentra en Zhang et al., (2016b) y Hu et al., (2016), los cuales tienen 1 participante, mientras que la mayor diferencia se presenta en Li et al., (2016), obteniendo 41 personas.

Por otro lado, cabe destacar que la media de edad de todos los pacientes y controles que forman parte de esta revisión es de 38,85 años. Concretamente, en el caso de los participantes con diagnóstico de TEPT la media de edad se situaba en 38,96 años, cuyo rango oscilaba entre un mínimo de 31,85 años (Graziano et al., 2019) y un máximo de 52,06 años (Zhang et al., 2016b). No obstante, en relación al grupo control, la media de edad se situaba en 38,75 años, cuyo rango oscilaba entre un mínimo de 30,13 años (Graziano et al., 2019) y un máximo de 48,85 años (Zhang et al., 2016b).

Asimismo, cabe destacar la presencia de diferencias significativas en la composición del grupo control. En algunos estudios, el grupo de comparación estaba formado por pacientes con exposición a trauma en ausencia de diagnóstico de TEPT

(Fani et al., 2016; Graziano et al., 2019; Hu et al., 2016; Jin et al., 2014; Li et al., 2016a, 2016b; Liu et al., 2016; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2016b). Sin embargo, en otros trabajos, el grupo control incluía a participantes sin exposición a trauma (Fu et al., 2019a, 2019b; Zhang et al., 2015, 2016a, 2017). No obstante, en la mayoría de los artículos se incluía la necesidad de equiparar los controles, tanto en la edad como en el sexo, con los participantes con TEPT (Fani et al., 2016; Fu et al., 2019a, 2019b; Graziano et al., 2019; Hu et al., 2016; Li et al., 2016; Zhang et al., 2015, 2016b, 2017).

Respecto a los instrumentos empleados, todos los artículos hicieron uso de un instrumento específico del concepto (Clinician-Administered PTSD Scale - CAPS). Asimismo, otro instrumento empleado por gran cantidad de artículos fue el PTSD Checklist (PCL) (Jin et al., 2014; Li et al., 2016; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2016b, 2017). En otros estudios también se administró la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (SCID) (Hu et al., 2016; Li et al., 2016a, 2016b; Liu et al., 2016; Zhang et al., 2017). Finalmente, cabe destacar el empleo de instrumentos para medir síntomas depresivos y ansiosos, debido a la habitual presencia de los mismos en el TEPT (Fu et al., 2019a, 2019b; Graziano et al., 2019; Hu et al., 2016; Yuan et al., 2018).

El criterio diagnóstico del TEPT era variado. Así, y aunque la mayoría de estudios se basaron en el DSM-IV, también se utilizó el DSM-IV-TR (Hu et al., 2016 y Yuan et al., 2018) y el DSM-5 (Zhang et al., 2016b).

En relación a los criterios de inclusión y exclusión establecidos por los distintos artículos para los casos y los controles, la mayoría de los artículos incluían la necesidad de preferencia manual diestra y una puntuación en CAPS que oscilaba de 35 a 50 puntos y que debía ser igual o superior a la misma (Fu et al., 2019a, 2019b; Graziano et al., 2019; Hu et al., 2016; Jin et al., 2014; Li et al., 2016a, 2016b; Liu et al., 2016; Zhang et al., 2015, 2017). Asimismo, la totalidad de los artículos establecen como criterio de exclusión la presencia de otros trastornos psicopatológicos comórbidos y medicación actual. No obstante, otros excluían a pacientes con presencia de implantes metálicos o condiciones (embarazo o lactancia) contraindicados en la resonancia magnética (Fani et al., 2016; Fu et al., 2019a, 2019b; Graziano et al., 2019; Hu et al., 2016; Jin et al., 2014; Li et al., 2016a; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2017).

En relación a la adquisición de imágenes, la resonancia magnética fue el principal instrumento de imagen. No obstante, Yuan et al., (2018) hicieron uso, a su

vez, del electroencefalograma. Asimismo, cabe destacar que, de entre los artículos elegidos, algunos se basaron en la adquisición de medidas estructurales (Fani et al., 2016; Graziano et al., 2019; Li et al., 2016a, 2016b; Liu et al., 2016), mientras que otros se basaron en la adquisición de medidas funcionales (Fu et al., 2019a, 2019b; Jin et al., 2014; Liu et al., 2016; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2015, 2016a, 2016b; 2017). Finalmente, otros recogieron medidas relativas a la integridad de la sustancia blanca (Fani et al., 2016; Graziano et al., 2019; Hu et al., 2016; Li et al., 2016a).

En último lugar, la exposición a desastres naturales fue uno de los tipos de trauma más estudiado, concretamente, a terremotos (Jin et al., 2014; Li et al., 2016a, 2016b; Zhang et al., 2016, 2017) y a inundaciones (Liu et al., 2016). Asimismo, el trauma relativo a accidentes, especialmente automovilísticos, fue otro de los tipos más estudiados (Fu et al., 2019a, 2019b; Hu et al., 2016; Zhang et al., 2015, 2016a). El resto se basó en traumas relativos a violencia interpersonal (Graziano et al., 2019), exposición a combate (Yuan et al., 2018) y la exposición en general a trauma en la infancia o adultez (Fani et al., 2016).

Tabla 3*Principales características de los artículos incluidos*

Autor y año	Diseño	Participantes	Instrumentos de medición	Adquisición de imagen	Preferencia manual	Tipo de trauma
Graziano et al., (2019)	Transversal de casos y controles	Casos N= 60 $\bar{x}$ = 31.85 años Sexo (mujer): 100% Controles (exposición a trauma sin TEPT): N= 18 $\bar{x}$ = 30.13 años Sexo (mujer): 100%	CAPS-IV, BDI-II, MASQ (solo escala de ansiedad).	Resonancia magnética (DTI)	Diestra	Violencia interpersonal
Zhang et al., (2015)	Transversal de casos y controles	Casos: N=20 $\bar{x}$ = 32.92 años 13 hombres y 7 mujeres Controles (sin exposición a trauma): N=20 $\bar{x}$ = 31.53 años 14 hombres y 6 mujeres	CAPS-DX, WAIS.	Resonancia magnética funcional	Diestra	Accidente automovilístico
Yuan et al., (2018)	Transversal de casos y controles	Casos: N= 36 $\bar{x}$ = 32 años Sexo (hombre): 100% Controles (exposición a trauma sin TEPT): N=20 $\bar{x}$ = 34 años Sexo (hombre): 100%	DSM-IV-TR, CAPS-IV, PCL-M, HARS, SHAPS, MADRS, HDRS.	Resonancia magnética funcional y electroencefalograma	Sin información	Exposición a combate
Li et al., (2016a)	Longitudinal de casos y controles	Casos: N=88 $\bar{x}$ = 43 años 28 hombres y 60 mujeres	PCL, CAPS, SCID.	Resonancia magnética (DTI)	Diestra	Exposición a terremoto

Autor y año	Diseño	Participantes	Instrumentos de medición	Adquisición de imagen	Preferencia manual	Tipo de trauma
		mujeres Controles (con exposición a trauma): N=91 $\bar{x}$ = 43.7 años 25 hombres y 66 mujeres				
Liu et al., (2016)	Transversal de casos y controles	Casos: N=10 $\bar{x}$ = 40.80 años Sexo (hombre): 100% Controles (exposición a trauma sin TEPT): N=10 $\bar{x}$ = 34.30 años Sexo (hombre): 100%	DSM-IV, SCID, CAPS (versión china)	Resonancia magnética	Diestra	Inundación en una mina de carbón
Li et al., (2016b)	Transversal de casos y controles	Casos: N=67 $\bar{x}$ = 41.9 años 23 hombres y 44 mujeres Controles (exposición a trauma sin TEPT): N=78 $\bar{x}$ = 43.8 años 24 hombres y 54 mujeres	DSM-IV, CAPS, SCID.	Resonancia magnética (medidas estructurales)	Diestra	Exposición a terremoto
Fani et al., (2016)	Transversal de casos y controles	Casos: N=13 $\bar{x}$ = 36.6 años Sexo (mujer): 100% Controles (exposición a trauma sin TEPT): N=41	DSM-IV, CAPS, TEI, CTQ.	Tractografía y resonancia magnética funcional	Sin información	Exposición a trauma en la infancia o adultez

Autor y año	Diseño	Participantes	Instrumentos de medición	Adquisición de imagen	Preferencia manual	Tipo de trauma
		$\bar{x}$ = 39.7 años Sexo (mujer): 100%				
Fu et al., (2019a)	Transversal de casos y controles	Casos: N=20 $\bar{x}$ = 38.7 años 7 hombres y 13 mujeres Controles (sin exposición a trauma): N=18 $\bar{x}$ = 42.2 años 7 hombres y 11 mujeres	DSM-IV, CAPS, MMSE, SDS, SAS.	Resonancia magnética funcional	Diestra	Accidente automovilístico
Zhang et al., (2016a)	Transversal de casos y controles	Casos: N=20 $\bar{x}$ = 32.92 años 13 hombres y 7 mujeres Controles (sin exposición a trauma): N=20 $\bar{x}$ = 31.53 años 14 hombres y 6 mujeres	DSM-IV, CAPS-DX.	Resonancia magnética funcional	Sin información	Accidentes automovilísticos
Zhang et al., (2016b)	Transversal de casos y controles	Casos: N=33 $\bar{x}$ = 52.06 años 12 hombres y 21 mujeres. Controles (exposición a trauma sin TEPT): N=33 $\bar{x}$ = 48.85 años 16 hombres y 17 mujeres	DSM-V, PCL-5, CES-D, trauma exposure questionnaire, CAPS.	Resonancia magnética funcional	Sin información	Exposición a terremoto

Autor y año	Diseño	Participantes	Instrumentos de medición	Adquisición de imagen	Preferencia manual	Tipo de trauma
Jin et al., (2014)	Transversal de casos y controles	Casos: N=57 $\bar{x}$ = 41.32 años 14 hombres y 43 mujeres Controles (exposición a trauma sin TEPT): N=77 $\bar{x}$ = 41.73 años 24 hombres y 53 mujeres	PCL, CAPS.	Resonancia magnética funcional	Diestra	Exposición a terremoto
Zhang et al., (2017)	Transversal de casos y controles	Casos: N=62 $\bar{x}$ = 41.77 años 17 hombres y 45 mujeres Controles (sin exposición a trauma): N=62 $\bar{x}$ = 42.10 años 14 hombres y 48 mujeres	PCL-C, CAPS, SDIC-I.	Resonancia magnética funcional	Diestra	Exposición a terremoto
Hu et al., (2016)	Transversal de casos y controles	Casos: N=17 $\bar{x}$ = 42.18 años 9 hombres y 8 mujeres Controles (exposición a trauma sin TEPT): N=17 $\bar{x}$ = 38.59 años 8 hombres y 9 mujeres	DSM-IV-TR, MINI, BDI y PDI, CAPS, SCID.	Resonancia magnética (DTI)	Diestra	Accidente automovilístico
Fu et al., (2019b)	Transversal de casos y controles	Casos: N=22 $\bar{x}$ = 37.36 años 8 hombres y 14 mujeres	DSM-IV, CAPS, SAS y SDS.	Resonancia magnética funcional	Diestra	Accidente de tráfico en la provincia de Guangdong

Autor y año	Diseño	Participantes	Instrumentos de medición	Adquisición de imagen	Preferencia manual	Tipo de trauma
		mujeres Controles (sin exposición a trauma): N=22 $\bar{x}$ = 40.32 años 8 hombres y 14 mujeres				

Nota. DSM: Diagnostic Manual of Mental Disorders; CAPS: Clinician-Administered PTSD Scale; BDI: Beck Depression Inventory; MASQ: Mood and Anxiety Symptom Questionnaire; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; PCL-M: PTSD Checklist Military version; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV; CAPS-DX: Clinician-Administered PTSD Scale (version china); CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; MMSE: Minimum Mental State Examination; SDS: Self-rating Depression Scale; SAS: Self-Rating Anxiety Scale; PCL-5: PTSD Checklist for DSM-IV; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; PDI: Peri-traumatic Distress Inventory.

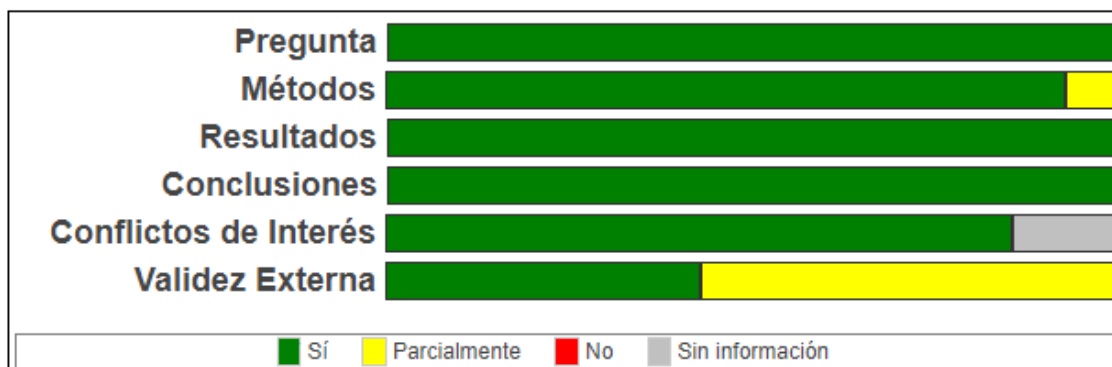
5.3. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

La calidad metodológica de los estudios analizada en la plataforma de fichas de lectura crítica (FLC 3.0.) se presenta en el cuadro resumen de calidades metodológicas (Tabla 4) y el gráfico resumen de calidades metodológicas (Figura 2).

Como se puede observar, algunos estudios obtuvieron una calidad metodológica media (Fu et al., 2019a; Zhang et al., 2016b). En relación al primer estudio (Fu et al., 2019a), la validez externa del mismo se ve comprometida debido al tamaño de muestra seleccionado para el estudio, lo que hace que la calidad metodológica del mismo no pueda ser considerada alta. Por otro lado, la calidad metodológica media en el estudio de Zhang et al., (2016b) se debe a una información poco detallada acerca de los criterios de inclusión y exclusión, así como de los posibles criterios de confusión y el control de los mismos. Asimismo, en ambos estudios no se aporta información acerca de un posible conflicto de interés.

Tabla 4*Resumen de calidades metodológicas*

Referencia	Tipo de ficha	Pregunta	Métodos	Resultados	Conclusiones	Conflicto de Interés	Validez Externa	Calidad del Estudio
Graziano et al., (2019)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Zhang et al., (2015)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Yuan et al., (2016)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ALTA
Li et al., (2016a)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ALTA
Liu et al., (2016)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Li et al., (2016b)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ALTA
Fani et al., (2016)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Fu et al., (2019a)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA
Zhang et al., (2016a)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Zhang et al., (2016b)	Casos y controles	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sin información	Sí	MEDIA
Jin et al., (2014)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Zhang et al., (2017)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ALTA
Hu et al., (2016)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Fu et al., (2019b)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ALTA

Figura 2*Gráfico resumen de calidades metodológicas*

5.4. Principales resultados

Se realizará una síntesis descriptiva (narrativa) de los resultados encontrados en base a los objetivos de la presente revisión sistemática.

5.4.1. Cambios cerebrales, a nivel estructural, asociados al TEPT

Comenzando por los cambios observados a nivel estructural, dos de los artículos incluidos en esta revisión hacen alusión a medidas de grosor cortical y volumen en pacientes expuestos a trauma (Li et al., 2016b; Liu et al., 2016). Así, el análisis de grosor cortical identificó un aumento en el grupo de participantes con TEPT en comparación con los participantes expuestos a trauma sin TEPT. Concretamente, se observó un aumento del grosor cortical en el giro temporal superior derecho, el lóbulo parietal inferior derecho y el precúneo izquierdo (Li et al., 2016b).

Por otra parte, en relación al precúneo, mientras que Liu et al., (2016) encontraron un adelgazamiento cortical en el mismo, Li et al., (2016b) observaron que los supervivientes de desastres con TEPT tenían un mayor grosor cortical en las regiones de la red de modo predeterminado, incluido el precúneo.

En relación a los cambios observados en el volumen de las estructuras, Li et al., (2016b) observaron una reducción del volumen de la parte posterior del cuerpo calloso, el esplenio, en pacientes adultos con TEPT en relación con los sobrevivientes de trauma sin TEPT, así como de las fibras de sustancia blanca y el hipocampo (Hu et al., 2016;

Zhang et al., 2017). Además, las regiones que demostraron un aumento del grosor de la corteza recibieron proyecciones aferentes y eferentes importantes a través del esplenio, que era la región específica del cuerpo calloso con reducción de volumen (Li et al., 2016b).

Tabla 5

Medidas estructurales de los estudios

	Grosor cortical	Volumen de las estructuras
Li et al., (2016b)	↑	↓
Liu et al., (2016)	↓	
Zhang et al., (2017)		↓
Hu et al., (2016)		↓

Nota. ↑: Aumento del grosor cortical o el volumen de las estructuras; ↓: Disminución del grosor cortical o el volumen de las estructuras.

5.4.2. Cambios en la integridad de la sustancia blanca, asociados al TEPT

En relación a la sustancia blanca, Graziano et al., (2019) observaron una relación entre la integridad de la sustancia blanca en el genu del cuerpo calloso y los síntomas de TEPT en mujeres víctimas de violencia interpersonal, disminuyendo estos cambios aparentemente a una edad avanzada. Asimismo, otro estudio encontró una reducción del volumen de las fibras de sustancia blanca en la subregión del cuerpo calloso que proporciona conexiones interhemisféricas para estas regiones cerebrales (Li et al., 2016a).

En este sentido, Li et al., (2016a) encontraron anomalías de la sustancia blanca en dos regiones de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, localizadas en el giro frontal superior izquierdo y medio, y en los fórceps mayores izquierdos. Concretamente, las alteraciones de difusión en el giro frontal medio izquierdo se relacionaron con las clasificaciones clínicas de TEPT.

Por otro lado, Fani et al., (2016) y Hu et al., (2016) encontraron una anisotropía fraccional (índice de integridad de la sustancia blanca) reducida en el cíngulo. Concretamente, Hu et al., (2016) encontraron una anisotropía fraccional menor tanto en la porción anterior del cíngulo como en la posterior, en los fórceps menores y el

fásciculo uncinado en el grupo con diagnóstico de TEPT, en comparación con el grupo control expuesto a trauma.

5.4.3. Cambios cerebrales, a nivel funcional, asociados al TEPT

Con respecto a las medidas de conectividad funcional, se pudo observar una conectividad funcional alterada en la amígdala en los pacientes con diagnóstico de TEPT (Jin et al., 2014; Zhang et al., 2016b), así como en la ínsula, (Fu et al., 2019b; Zhang et al., 2016a, 2016b) y entre la corteza prefrontal y las regiones del sistema límbico (Jin et al., 2014; Li et al., 2016a; Zhang et al., 2015). Asimismo, se pudo observar una disminución de la conectividad funcional en el área motora suplementaria y el cerebelo (Zhang et al., 2015) y en la corteza cingulada anterior en comparación con los controles sanos (Zhang et al., 2016a).

Del mismo modo, Zhang et al., (2017) observaron que en comparación con los no TEPT, los sobrevivientes con TEPT mostraron una disminución de la fuerza de conectividad funcional entre el lóbulo parietal inferior izquierdo y el giro frontal superior derecho. Por el contrario, en comparación con los no TEPT, los sobrevivientes con TEPT mostraron una mayor fuerza de conectividad funcional entre el lóbulo parietal inferior derecho y el precúneo, así como una mayor fuerza de conectividad funcional entre el lóbulo parietal inferior derecho y la corteza cingulada posterior izquierda.

No obstante, se pudo observar una mayor conectividad entre la corteza cingulada posterior y la ínsula (Jin et al., 2014) y entre el lóbulo frontal izquierdo y el lóbulo parietal derecho en el grupo de TEPT. Por lo tanto, el precúneo también se identifica como una región de conectividad funcional significativamente aumentada con el lóbulo frontal izquierdo. Por otra parte, se observó, a su vez, un aumento de la conectividad entre la corteza cingulada posterior y la red de prominencia (Zhang et al., 2015).

Con respecto a la homogeneidad regional, el grupo de TEPT mostró una disminución de los valores de homogeneidad regional en el giro angular derecho en comparación con el grupo control sano, lo que puede indicar una disminución de la actividad en esta área. Asimismo, también se encontró un aumento de los valores en el giro parahipocampal derecho, el precúneo derecho y el giro postcentral derecho (Fu et al., 2019a).

Por otro lado, Fu et al., (2019b) encontraron inconsistentemente con su predicción que, en comparación con los controles sanos, los pacientes con TEPT exhibieron un aumento significativo de la homogeneidad regional dinámica (más variabilidad) en el precúneo izquierdo, lo que sugiere que la neurofluctuación del precúneo izquierdo es inestable en los pacientes con TEPT en estado de reposo.

Por último, en relación a las redes de modo predeterminado, se pudo observar un desequilibrio o disfunción en la red de modo predeterminado, lo que puede relacionarse con la hiperexcitación y el aumento de ansiedad en pacientes con TEPT (Fu et al., 2019; Li et al., 2016b; Liu et al., 2016; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2015, 2017). Además, se detectó una disminución de la sincronización en la corteza cingulada anterior dentro de la red de prominencia en los pacientes con TEPT en comparación con los controles sanos, lo que sugiere que los pacientes con TEPT experimentan dificultades para procesar los estímulos emocionales o modular sus respuestas a los eventos emocionales (Zhang et al., 2015, 2016a)

Asimismo, se observó un aumento de la conectividad negativa entre la corteza cingulada posterior y la red de prominencia, así como una mayor conectividad de red funcional entre la red de prominencia y la corteza cingulada posterior en los pacientes con TEPT (Zhang et al., 2015).

Asimismo, Yuan et al., (2018) también observaron una actividad de la red de prominencia perturbada en personas con TEPT, consistentes con el trabajo que documenta el funcionamiento anormal de la red de regulación de emociones en esta población. No obstante, Zhang et al., (2017) observaron un aumento de las conectividades funcionales en estas regiones de red de modo, lo que podría atribuirse a la reorganización de la red cerebral.

5.4.4. Estabilidad de los cambios

Con el propósito de comprobar la estabilidad de los cambios, se analizarán aquellos estudios con un diseño de corte longitudinal. De esta forma, Li et al., (2016a) encontraron una serie de anomalías microestructurales de la sustancia blanca en la corteza prefrontal dorsolateral y los fórceps izquierdos mayores en un grupo de pacientes con TEPT por trauma que difiere de las observaciones observadas en pacientes seguidos después de años de trauma y tratamientos múltiples y diversos.

Asimismo, Li et al., (2016b) concluyeron con sus observaciones que los cambios estructurales cerebrales en el TEPT pueden no progresar inmediatamente hacia un patrón atrófico, sino que el aumento de los grosores corticales puede ocurrir en algunas regiones del cerebro en la etapa temprana del TEPT, mientras que los cambios atróficos ocurren durante un curso crónico de la enfermedad.

Por otro lado, otros estudios cuyo diseño es de corte transversal no pueden demostrar la causalidad entre las alteraciones topológicas y el TEPT. Además, este diseño no permitirá determinar si las anomalías de conectividad funcional en el TEPT estaban presentes antes de la experiencia traumática o son signos adquiridos que ocurren después de su aparición (Fani et al., 2016; Fu et al., 2019a, 2019b; Graziano et al., 2019; Hu et al., 2016; Jin et al., 2014; Liu et al., 2016; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2015, 2016a, 2016b, 2017).

5.4.5. Influencia de variables sociodemográficas y clínicas en los cambios cerebrales asociados al TEPT

Una de las variables sociodemográficas a tener en cuenta es la edad. Graziano et al., (2019) encontraron que la edad estaba significativamente relacionada con las puntuaciones en anisotropía fraccional relativas al genu del cuerpo calloso, por lo que las puntuaciones en anisotropía fraccional disminuían al aumentar la edad de los participantes. Asimismo, como las puntuaciones de anisotropía fraccional del genu del cuerpo calloso disminuyeron con el aumento de la edad, los resultados del estudio también sugieren que la relación entre las puntuaciones en anisotropía fraccional del genu cuerpo calloso y la sintomatología del TEPT puede ser menos evidente en la edad avanzada. Adicionalmente, Fani et al., (2016) observaron que después de tener en cuenta la edad el grupo de TEPT, los participantes con TEPT demostraron una conectividad cingulum significativamente más pobre. En consecuencia, la variable edad influye en los resultados de los estudios.

Por otro lado, con respecto a la gravedad de los síntomas, todos los artículos hacen uso del instrumento específico destinado para ello en el TEPT (CAPS). Así, Graziano et al., (2019) observaron que la gravedad del TEPT no se relaciona con las puntuaciones de anisotropía fraccional del genu del cuerpo calloso. Por el contrario, otros artículos encontraron distintas regiones relacionadas con la gravedad de los síntomas del TEPT: Li et al., (2016a) encontraron una correlación positiva significativa

entre el aumento de anisotropía fraccional en el giro frontal medio izquierdo y la gravedad clínica de los síntomas del TEPT; Liu et al., (2016) encontraron que la disminución del flujo sanguíneo cerebral en el giro frontal superior derecho se asoció con la gravedad de los síntomas del trastorno en sujetos con TEPT; Li et al., (2016b) observaron que el grosor cortical en el precúneo izquierdo se correlacionó positivamente con la gravedad de los síntomas del TEPT y negativamente con los volúmenes de cuerpo calloso posterior; y Fu et al., (2019) encontraron una correlación positiva significativa entre el aumento de los valores de homogeneidad regional en el giro parahipocampal y las puntuaciones CAPS.

Finalmente, en relación a la composición de los grupos, se han obtenido distintos resultados, lo que puede sugerir que la misma puede tener influencia sobre las medidas cerebrales obtenidas. Con la inclusión de un grupo control expuesto al trauma, los resultados sugieren que el genu del cuerpo calloso puede ser un área importante para investigar la resiliencia cuando se expone a un evento traumático (Graziano et al., 2019). Además, Li et al., (2016a) encontraron que los sujetos sin TEPT que fueron resistentes al mismo evento traumático pueden tener características cerebrales previas, como un sistema de inhibición de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda bien organizado, que se manifiesta en una disminución de la anisotropía fraccional que contribuyeron a la resiliencia.

5.4.6. ¿Las diferencias a nivel cerebral son factores de riesgo para el desarrollo del TEPT o consecuencia del mismo?

Con respecto a las diferencias encontradas a nivel cerebral, si bien Li et al., (2016a) observaron en sus hallazgos que las alteraciones de la materia blanca ocurren relativamente temprano en el curso del TEPT, queda por determinar si identifican a los individuos en riesgo de desarrollar TEPT, causan alteraciones funcionales o son el resultado de alteraciones funcionales.

Asimismo, Li et al., (2016b) encontraron que, al menos con respecto al hipocampo, los hallazgos en pacientes de curso temprano con TEPT pueden sugerir que los cambios atróficos en esa región pueden surgir más gradualmente en el transcurso de la enfermedad en lugar de representar un factor temprano o primario relacionado con el inicio de la enfermedad. Además, observaron cambios en el precúneo, pero no pueden estar seguros de la razón por la que el precúneo es particularmente vulnerable.

Cabe destacar en este punto que la naturaleza transversal del resto de estudios no les permitió comprobar si las anormalidades en la conectividad funcional en el TEPT estaban presentes previamente a la experiencia traumática o si son signos adquiridos que ocurren tras su aparición (Jin et al., 2013).

6. Discusión

El objetivo del presente trabajo fue determinar la existencia de cambios cerebrales en pacientes diagnosticados con TEPT. Además, se ha propuesto estudiar la estabilidad de los posibles cambios objetivados a nivel cerebral, estudiar la posible influencia de variables sociodemográficas o clínicas y, finalmente, determinar si estos cambios son factores de riesgo para el desarrollo del TEPT o consecuencias del mismo. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía científica publicada en Pubmed, Scopus y WOS. Tras aplicar una serie de criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron un total de 14 artículos con una calidad metodológica entre media y alta, de los cuales se extrajeron los resultados y las consideraciones aquí expuestas.

En lo que se refiere al primer objetivo de este estudio, es decir, determinar la existencia de cambios cerebrales en pacientes con TEPT, se han podido establecer las siguientes conclusiones. En relación a los cambios estructurales, se ha encontrado, por un lado, un adelgazamiento cortical en el precúneo y el cuerpo calloso en supervivientes de desastres con diagnóstico de TEPT (Liu et al., 2016). No obstante, otro estudio encontró un aumento del grosor cortical, concretamente en el giro temporal superior derecho, el lóbulo parietal inferior izquierdo y el precúneo izquierdo en el grupo de participantes con TEPT, en comparación con los participantes expuestos a trauma sin TEPT (Li et al., 2016b). Este último hallazgo concuerda con la fundamentación teórica encontrada, en la que se objetivó una correlación entre la reducción del volumen del cuerpo calloso posterior y el aumento del grosor cortical en el precúneo izquierdo, lo que sugirió que los cambios patológicos en la corteza parietal medial pueden conducir a la interrupción de las proyecciones de fibras de estas regiones a través del cuerpo calloso posterior (Nisar et al., 2020). Asimismo, esta correlación puede conducir a la interrupción en las proyecciones de fibra de estas regiones a través del cuerpo calloso posterior con posibles consecuencias para los procesos cognitivos y emocionales alterados en el TEPT. Por otro lado, debido a que el precúneo izquierdo es bien conocido por ser importante en el procesamiento visual y se identificó como una región más activa en pacientes con TEPT, se postuló que los cambios en el precúneo pueden comprender una alteración neuronal relacionada con los síntomas de *flashbacks* visuales en el TEPT (Li et al., 2016a).

Por otra parte, en relación a los cambios observados en el volumen de las estructuras, se pudo observar una reducción del volumen del cuerpo calloso, así como de las fibras de la sustancia blanca del cuerpo calloso y el hipocampo (Hu et al., 2016; Li et al., 2016b; Zhang et al., 2017). Concretamente, la reducción del volumen en el cuerpo calloso se postula como responsable de la alteración de la memoria de asociación en pacientes con TEPT (Hu et al., 2016; Li et al., 2016b; Zhang et al., 2017). Estos resultados coinciden con lo encontrado en las revisiones de Kunitatsu et al., (2020) y Nisar et al., (2020), en las que se observaron volúmenes más bajos en la amígdala y el hipocampo en pacientes afectados con TEPT. Sin embargo, no se entiende completamente si el trauma solo causa la reducción de volumen observada en los pacientes o si un volumen más bajo preexistente aumenta la vulnerabilidad para desarrollar TEPT (Kunitatsu et al., 2020; Nisar et al., 2020).

En relación a la integridad de la sustancia blanca, Graziano et al., (2019) observaron una relación entre la integridad de la sustancia blanca en el cuerpo calloso y los síntomas de TEPT. Asimismo, Li et al., (2016a) encontraron una reducción del volumen de las fibras de sustancia blanca en la subregión del cuerpo calloso que proporciona conexiones interhemisféricas para estas regiones cerebrales. Esto concuerda con lo encontrado en las revisiones de Kunitatsu et al., (2020) y Harnett et al., (2020), quienes también hablan de alteraciones en la integridad de la sustancia blanca. Asimismo, estas fibras de materia blanca están relacionadas con una mayor expresión de los síntomas del TEPT. En particular, la microestructura de la materia blanca no difiere entre los participantes expuestos al trauma y los no expuestos al trauma, lo que sugiere que la microestructura de la materia blanca puede ser un factor de vulnerabilidad previo al trauma (Graziano et al., 2019). No obstante, aunque los hallazgos de Li et al., (2016a) sugieren que las alteraciones de la sustancia blanca tienen lugar relativamente temprano en el curso del TEPT, queda por determinar si estas identificarían a individuos en riesgo, causan alteraciones funcionales o son el resultado de las mismas.

Asimismo, Li et al., (2016a) encontraron anomalías en la integridad de la sustancia blanca en regiones de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, lo que sugiere asociaciones específicas y clínicamente relevantes entre la sintomatología del trastorno y los patrones de alteraciones de difusión en la corteza prefrontal dorsolateral

en un grupo de individuos gravemente traumatizados con TEPT en comparación con un grupo control expuestos a trauma (Li et al., 2016a).

Por otro lado, la integridad anormal de la sustancia blanca observada en el cíngulo (Fani et al., 2016; Hu et al., 2016) es un hallazgo común entre distintas investigaciones, lo que sugiere la existencia de una comunicación ineficiente entre la corteza frontal y el lóbulo límbico (Fani et al., 2012; Schuff et al., 2011). Asimismo, algunos estudios parecen indicar que las anomalías observadas en la sustancia blanca son más destacadas en individuos que han desarrollado un trastorno postraumático, en comparación con pacientes expuestos a traumas sin TEPT (Fani et al., 2012; San Juan et al., 2013).

Continuando con el primer objetivo de estudio, y en relación a los cambios observados a nivel funcional, se encontró una conectividad funcional aumentada en la amígdala en los pacientes con diagnóstico de TEPT (Jin et al., 2014; Zhang et al., 2016b), así como en la ínsula, un área clave en la patogénesis del TEPT (Fu et al., 2019b; Zhang et al., 2016a, 2016b). Este hallazgo concuerda con lo encontrado en la teoría, en la que se expone una mayor conectividad funcional entre la amígdala y la ínsula (Nisar et al., 2020; Nutt y Malizia, 2004). No obstante, encontraron que la hiperactividad de la amígdala y la sobreexpresión de la respuesta emocional en el TEPT pueden estar mediadas por la disfunción de la corteza prefrontal ventromedial, que puede reflejar dificultades en la supresión de la activación de la amígdala y puede, a su vez, interrumpir el aprendizaje del miedo y los procesos de memoria (Harnett et al., 2020).

Asimismo, Zhang et al., (2017) observaron que en comparación con los no diagnosticados de TEPT, los sobrevivientes con TEPT mostraron una disminución de la fuerza de conectividad funcional entre el lóbulo parietal inferior izquierdo y el giro frontal superior derecho. Este hallazgo podría estar en sintonía con estudios previos en los que se ha objetivado una disminución de la conectividad funcional dentro de la red de modo predeterminado (Koch et al., 2016). Por el contrario, en comparación con los no diagnosticados de TEPT, los sobrevivientes con TEPT mostraron una mayor fuerza de conectividad funcional entre el lóbulo parietal inferior derecho y el precúneo, y entre el lóbulo parietal inferior derecho y la corteza cingulada posterior izquierda (Zhang et al., 2017). Esto está en línea con lo encontrado por Jin et al., (2014), que identificaron al

precúneo como una región de conectividad funcional significativamente aumentada en el lóbulo frontal izquierdo. No obstante, Nisar et al., (2020) encontraron que, en comparación con controles sanos, los pacientes con TEPT mostraron hipoconectividad en la región precúneo, una región responsable de la recuperación de recuerdos de eventos traumáticos. Esta discrepancia podría deberse a la reorganización de la red cerebral y métodos empleados distintos a otros estudios. Concretamente, este estudio aboga por que este aumento de la conectividad funcional pueda jugar un papel compensatorio en la reorganización de la red cerebral (Zhang et al., 2017).

Por otro lado, se pudo observar a su vez, una disminución de la conectividad funcional en el área motora suplementaria y el cerebelo (Fu et al., 2019b; Zhang et al., 2015), lo que puede sugerir que los pacientes con TEPT muestran una mayor preparación motora para los estímulos traumáticos (Zhang et al., 2015). Esto se corresponde con lo encontrado por Nisar et al., (2020), puesto que observan una mayor actividad en las regiones de la ínsula y el cerebelo en pacientes con TEPT en comparación con un grupo no expuesto al trauma.

Asimismo, se encontró una disminución de la conectividad funcional en la corteza cingulada anterior en comparación con controles sanos (Fu et al., 2019b; Zhang et al., 2016a). En este sentido, la conectividad funcional interrumpida en la red de prominencia entre los pacientes con TEPT sugiere que la regulación ineficiente de la corteza cingulada anterior puede dar lugar a esquemas de amenaza generales que regulan las sobreestimaciones de amenaza y ansiedad (Zhang et al., 2016a). Asimismo, se observó un aumento de conectividad entre la corteza cingulada posterior y la red de prominencia, lo que puede reflejar una activación sostenida o inadecuada de la misma durante el periodo de estado de reposo y relacionarse con la hiperexcitación y el aumento de la ansiedad en pacientes con TEPT (Zhang et al., 2015).

Finalmente, con respecto a las redes de modo predeterminado se pudo observar un desequilibrio o disfunción en las mismas (Fu et al., 2019; Li et al., 2016b; Liu et al., 2016; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2015, 2017). Esto puede relacionarse tanto con la hiperexcitación y el aumento de ansiedad en pacientes con TEPT anteriormente nombrada, como con el funcionamiento anormal de la red de regulación de emociones en esta población (Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2015). Asimismo, y en línea con lo propuesto por otros artículos, Kamiya y Abe (2020) encontraron que el procesamiento

autorreferencial alterado en pacientes con TEPT está vinculado con la desregulación de la red de modo predeterminado.

En lo que se refiere al segundo objetivo de la presente revisión, es decir, analizar la estabilidad de los posibles cambios objetivados a nivel cerebral, uno de los dos estudios de corte longitudinal incluidos en la presente revisión (Li et al., 2016a) encontró que las anomalías microestructurales de la sustancia blanca observados en pacientes con TEPT difieren de las observadas en pacientes seguidos después de años de trauma y tratamientos múltiples. Asimismo, Li et al., (2016b) concluyeron que el aumento de los grosores corticales puede ocurrir en algunas regiones del cerebro en la etapa temprana del TEPT, mientras que los cambios atróficos ocurren durante un curso crónico de la enfermedad. La escasez de datos coincide con la bibliografía previa, pues Bonne et al., (2001), Kunimatsu et al., (2020) y Nisar et al., (2020) destacan la existencia de pocos estudios centrados en la estabilidad de los cambios cerebrales a largo plazo.

En relación al tercer objetivo de la presente revisión sistemática, es decir, estudiar el efecto de posibles variables sociodemográficas o clínicas que pueden influir sobre los cambios a nivel cerebral, no se observaron discrepancias, en función del sexo, en los cambios asociados al TEPT en el cuerpo calloso. De hecho, este hallazgo pudo observarse tanto en los estudios que decidieron emplear una muestra compuesta exclusivamente por mujeres (Graziano et al., 2019; Fani et al., 2016), como aquellos con una muestra compuesta únicamente por hombres (Liu et al., 2016; Yuan et al., 2018), y el resto de artículos mixtos. Esto concuerda con lo encontrado en la bibliografía existente. Así, Pineles et al., (2017) afirman que, en contraste con las diferencias de género observadas en la prevalencia de TEPT, hay una mínima evidencia de las diferentes estructuras de factores de TEPT, perfiles de síntomas o síntomas específicos respaldados preferentemente entre hombres y mujeres. No obstante, no se puede descartar posibles diferencias en función del género en cuanto a la patofisiología del TEPT o los mecanismos subyacentes a su sintomatología y que la diferencia de género pueda tener efectos potenciales sobre la vulnerabilidad, la tolerancia y la respuesta al TEPT, lo que debe aclararse en estudios longitudinales (Jin et al., 2014).

Con respecto a la variable demográfica “edad”, Graziano et al., (2019) encontraron una relación entre la edad y las puntuaciones en anisotropía fraccional

relativas al genu del cuerpo calloso. En ese sentido, las puntuaciones disminuían al aumentar la edad de los participantes, por lo que la sintomatología del TEPT puede ser menos evidente a una edad avanzada. Asimismo, Fani et al., (2016) observaron, tras tener en cuenta las diferencias en edad, que el grupo de TEPT, de menor edad que el grupo control, demostró una conectividad del cíngulo significativamente más pobre. No obstante, debe tenerse en cuenta que la presente revisión incluyó una población con una media de edad que no superaba los 40 años, por lo que no se puede determinar el efecto del envejecimiento en los cambios cerebrales asociados al TEPT.

Asimismo, en relación a la composición de los grupos, se obtuvieron distintos resultados que pueden sugerir que la composición puede influir en los resultados obtenidos. En este sentido, con la inclusión de un grupo control expuesto a trauma, pero sin diagnóstico de TEPT, Graziano et al., (2019) concluyeron que el cuerpo calloso puede tener un papel importante en la investigación de la resiliencia tras la exposición a un evento traumático. Del mismo modo, Li et al., (2016a) encontraron que los sujetos sin TEPT que fueron resistentes al mismo evento traumático pueden tener características cerebrales previas que contribuyeron a la resiliencia, considerando que una posible explicación de sus hallazgos puede ser la inclusión de un grupo control expuesto a trauma, pero sin cumplir los criterios para el diagnóstico de TEPT, en lugar de controles no expuestos a trauma (Li et al., 2016a).

La mayoría de los estudios encuentran una relación positiva entre la gravedad de los síntomas y los cambios cerebrales. Concretamente, Li et al., (2016b) encontraron que el grosor cortical en el precúneo izquierdo se correlacionó positivamente con la gravedad de los síntomas de TEPT y negativamente con los volúmenes del cuerpo calloso posterior. Asimismo, Fu et al., (2019) encontraron una correlación positiva entre el aumento de valores de homogeneidad regional en el giro hipocampal y las puntuaciones en la escala CAPS, es decir, la severidad de los síntomas del TEPT. Del mismo modo, se encontró un aumento de la conectividad funcional en la amígdala en los pacientes con diagnóstico de TEPT (Jin et al., 2014; Zhang et al., 2016b). Este hallazgo está concuerda con el marco teórico, puesto que Blair et al., (2013), El Khoury-Malhame et al., (2011) y White et al., (2014) encontraron una asociación entre la severidad de los síntomas de TEPT y un incremento de la activación de la amígdala.

Finalmente, en lo que respecta al último objetivo, es decir, determinar si estos cambios son factores de riesgo para el desarrollo del TEPT o consecuencias del mismo, no existen datos concluyentes. No obstante, Li et al., (2016b) defienden que los hallazgos encontrados en pacientes de curso temprano con TEPT pueden sugerir que los cambios atróficos en el hipocampo pueden surgir más gradualmente en el transcurso de la enfermedad, en lugar de representar un factor temprano relacionado con el inicio del trastorno (Li et al., 2016b). Estas afirmaciones están en línea con lo encontrado en la fundamentación teórica, puesto que se ha encontrado que, aunque el estrés crónico daña el hipocampo, la atrofia de esa región no significa necesariamente que sea resultado del TEPT, sino también de factores de riesgo premórbidos (Kunimatsu et al., 2020; Nisar et al., 2020; Robinson y Shergill, 2011). Asimismo, otros estudios como el de Kamiya y Abe (2020) encontraron que, aunque el menor volumen del hipocampo en el TEPT es un factor de riesgo previo al trauma, el estrés también causa pérdida de volumen del hipocampo, que puede ser reversible después de un cierto tiempo sin exposición al estrés, por lo que el cambio de volumen en el hipocampo puede ser una mezcla de factores predisponentes y cambios dinámicos después del trauma.

Por todo ello, estas observaciones avanzan en la comprensión mecanicista de los cambios cerebrales tempranos que determinan si un trauma emocional grave conducirá al TEPT. Esto puede tener un valor clínico potencial importante en el futuro para la identificación de individuos que experimentaron un evento devastador y es probable que desarrollen TEPT persistente (Li et al., 2016b).

7. Conclusiones

En esta investigación se ha encontrado una continuación de la evidencia existente. Como puede apreciarse, los diferentes objetivos planteados no han estado igualmente representados durante el estudio de la existencia de alteraciones estructurales y funcionales a nivel cerebral en pacientes con diagnóstico de TEPT mediante técnicas de neuroimagen. Así, mientras que se ha prestado mucha atención a los cambios cerebrales observados en pacientes con diagnóstico de TEPT, apenas hay estudios centrados en la estabilidad de esos cambios o en si estos constituyen un factor de riesgo o una consecuencia del trastorno. Por tanto, se evidencia la necesidad de incluir mayor cantidad de estudios de corte longitudinal que permitan determinar si esos cambios encontrados en pacientes con diagnóstico de TEPT se mantienen pasado un tiempo tras la exposición al trauma.

Por ello, puesto que la ausencia de ensayos de corte longitudinal y de bibliografía representa una limitación a nivel teórico, la presente revisión sistemática incluyó varios artículos de corte longitudinal (Li et al., 2016a, 2016b) con el fin de dar una solución a la misma. En este sentido, se pudo encontrar una nueva visión de las anomalías microestructurales de la sustancia blanca en la corteza prefrontal dorsolateral y los fórceps izquierdos mayores que difiere de las observadas en pacientes seguidos después de años. Asimismo, concluyeron con sus observaciones que el aumento de los grosores corticales puede ocurrir en algunas regiones del cerebro en la etapa temprana del TEPT, mientras que los cambios atróficos ocurren durante un curso crónico de la enfermedad (Li et al., 2016a, 2016b).

Por otro lado, en relación al objetivo relativo a comprobar si los cambios objetivados a nivel cerebral constituyen un factor de riesgo o una consecuencia del diagnóstico, es también un aspecto poco investigado en el campo del TEPT. En este sentido, la presente revisión ha servido como una continuación de la literatura existente, encontrando que, aunque no se entiende completamente si el trauma solo causa la reducción de volumen en distintas estructuras observada en los pacientes o si un volumen más bajo preexistente actúa como factor que aumenta la vulnerabilidad en los individuos para el desarrollo de TEPT, al menos con respecto al hipocampo, los hallazgos en pacientes de curso temprano con TEPT pueden sugerir que los cambios atróficos en esa región pueden surgir más gradualmente en el transcurso de la

enfermedad en lugar de representar un factor temprano o primario relacionado con el inicio de la enfermedad (Kunimatsu et al., 2020; Nisar et al., 2020).

Por lo tanto, a través de las investigaciones futuras, será importante explorar la relación entre los cambios volumétricos y funcionales en estas estructuras cerebrales. Por ello, se propone como línea futura el desarrollo de más estudios de corte longitudinal, ya que la mayoría de estos estudios no permiten determinar si las irregularidades en el TEPT deben considerarse marcadores de estado, es decir, marcadores del trastorno en sí, en lugar de marcadores de rasgos, es decir, marcadores de vulnerabilidad premórbida.

Cabe destacar, además, que la mayor parte de la literatura previa consta de revisiones bibliográficas no sistemáticas. Este hecho supone una limitación importante, puesto que en una revisión sistemática se tiene una pregunta de investigación concreta, así como una metodología, una evidencia y contraste y una calidad metodológica de la misma. Por lo que se recomienda como línea futura, la realización de mayores revisiones sistemáticas.

En relación a las limitaciones de la presente revisión, la ausencia de una revisión por pares es la limitación principal. Asimismo, la extracción de conclusiones se ha visto condicionada por las propias limitaciones de los estudios primarios incluidos. Una de las limitaciones comunes a la mayoría de los estudios incluidos en la presente revisión es la inclusión de un tamaño de muestra relativamente pequeño. Resolver esta limitación es clave, puesto que para conferir una inferencia robusta se necesita de un tamaño de muestra más grande y de esta forma no limitar el poder estadístico de los estudios y la habilidad para demostrar la relación entre los hallazgos encontrados.

Asimismo, con respecto al sexo de los participantes, dado que, en varios estudios, la muestra estaba compuesta exclusivamente por hombres (Liu et al., 2016; Yuan et al., 2018) o mujeres (Fani et al., 2016; Graziano et al., 2019), no se puede saber si los resultados obtenidos se encuentran influenciados por el sexo. Además, en los estudios mixtos (compuestos por hombres y mujeres) no se analiza la posible influencia del sexo, por lo que se recomienda realizar estudios con una muestra equilibrada, ya que, por el contrario, podría tener efectos potenciales sobre las conclusiones extraídas. Del mismo modo, algunos estudios se centraron en un tipo específico de trauma, lo que implica también cautela al generalizar los resultados a otros tipos de eventos

traumáticos. Por ello, se propone como línea futura la necesidad de estudios que den solución a ambos aspectos, ya que las variables sexo y tipo de trauma pueden ser variables que modulan los cambios cerebrales asociados al TEPT.

Por otro lado, en algunos estudios no fue posible incluir un grupo control sano, es decir, sin ninguna exposición a trauma para la comparación, mientras que, en otros estudios, no se incluyó un grupo expuesto a trauma sin TEPT, por lo que no se puede determinar si las diferencias grupales resultaron de la exposición al trauma o del diagnóstico de TEPT.

En conclusión, los mecanismos neurobiológicos subyacentes del TEPT no están del todo claros, y las investigaciones adicionales tienen que contribuir a una mejor comprensión de la fisiopatología básica. A pesar de ello, parece claro que existen alteraciones de la materia gris, integridad de la sustancia blanca y una conectividad funcional deteriorada. Asimismo, determinar el origen de las anomalías cerebrales, es decir, si son factores de riesgo para el TEPT o se desarrollan inmediatamente después de que aparezca el trastorno, podría ser otra dirección para futuras investigaciones, así como analizar de forma más completa y precisa la estabilidad de estas anomalías. Además, el avance en las tecnologías puede ayudar en la búsqueda de nuevos biomarcadores que podrían ser más valiosos para las personas que están potencialmente más expuestas a factores estresantes o situaciones traumáticas, como veteranos de zonas de guerra, marines, policías y equipos médicos de emergencia.

8. Referencias

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.).
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.).
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed., text rev.).
- Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., y Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Beck, A. T., Steer, R. A., y Brown, G. K. (1996). BDI-II manual. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Blair, K.S., Vythilingam, M., Crowe, S.L., McCaffrey, D.E., Ng, P., Wu, C.C., Blair, R.J. (2013). Cognitive control of attention is differentially affected in trauma-exposed individuals with and without post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 43(1), 85–95. <http://dx.doi.org/10.1017/s003329171200084022571775>
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Charney, D. S., y Keane, T. M. (1998). Clinician-administered PTSD Scale for DSM-IV. Boston, MA: Stress Disorder-Behavioral Science Division, National Center for Posttraumatic
- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gomori, J. M., Shenton, M. E., Pitman, R. K., y Shalev, A. Y. (2001). Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *The American journal of psychiatry*, 158(8), 1248–1251. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1248>
- Buckby, J. A., Yung, A. R., Cosgrave, E. M., y Killackey, E. J. (2007). Clinical utility of the Mood and Anxiety Symptom Questionnaire (MASQ) in a sample of young help-seekers. *BMC Psychiatry*, 7, Article 50. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-7-50>

- Brunet, A., Weiss, D.S., Metzler, T.J., Best, S.R., Neylan, T.C., Rogers, C., Fagan, J., y Marmar, C.R. (2001). The Peritraumatic Distress Inventory: a proposed measure of PTSD criterion A2. *The American journal of psychiatry*, 158(9), 1480–1485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1480>
- Catani, M. (2006). Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Current opinion in neurology*, 19(6), 599–606. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000247610.44106.3f>
- El Khoury-Malhame, M., Reynaud, E., Soriano, A., Michael, K., Salgado-Pineda, P., Zendjidjian, X., y Khalfa, S. (2011). Amygdala activity correlates with attentional bias in PTSD. *Neuropsychologia*, 49(7), 1969–1973. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.02521440563>.
- Fani, N., King, T.Z., Jovanovic, T., Glover, E.M., Bradley, B., Choi, K., Ely, T., Gutman, D.A., y Ressler, K.J. (2012). White matter integrity in highly traumatized adults with and without post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37, 2740–2746. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.146>
- Fani, N., King, T. Z., Shin, J., Srivastava, A., Brewster, R. C., Jovanovic, T., Bradley, B., y Ressler, K.J. (2016). Structural and functional connectivity in posttraumatic stress disorder: associations with fkbp5. *Depression and anxiety*, 33(4), 300-307. <https://doi.org/10.1002/da.22483>
- Fink, L.A., Bernstein, D., Handelsman, L., Foote, J., y Lovejoy, M. (1995). Initial reliability and validity of the childhood trauma interview: a new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. *The American journal of psychiatry*, 152(9), 1329–1335. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.9.1329>
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., y Williams, J.B. (1996). Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders.
- Folstein, M., Folsten, S., y McHugh, P. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res*, 12, 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

- Fu, S., Ma, X., Li, C., Wang, T., Li, C., Bai, Z., Hua, K., Yin, Y., Wu, Y., Yu, K., Liu, M., Ke, Q., Tian, J., y Jiang, G. (2019). Aberrant regional homogeneity in post-traumatic stress disorder after traffic accident: A resting-state functional MRI study. *NeuroImage Clinical*, 24, 101-951. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101951>
- Fu, S., Ma, X., Wu, Y., Bai, Z., Yi, Y., Liu, M., Lan, Z., Hua, K., Huang, S., Li, M., y Jiang, G. (2019). Altered Local and Large-Scale Dynamic Functional Connectivity Variability in Posttraumatic Stress Disorder: A Resting-State fMRI Study. *Frontiers in psychiatry*, 10, 234. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00234>
- Graziano, R., Bruce, S., y Paul, R. (2019). The Corpus Callosum and PTSD Severity. *Journal of Interpersonal Violence*, 36 (15-16), 7480-7494. <https://doi.org/10.1177/0886260519835007>
- Guina, J., Nahhas, R. W., Sutton, P., y Farnsworth, S. (2018). The Influence of Trauma Type and Timing on PTSD Symptoms. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 206(1), 72–76. <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000730>
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50–55.
- Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 23(1), 56–62.
- Harnett, N. G., Goodman, A. M., y Knight, D.C. (2020). PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Experimental Neurology*, 330, 113-331. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.1133>
- Henigsberg, N., Kalember, P., Petrović, Z.K., y Šečić, A. (2019). Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder - Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 90, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.11.003>
- Hu, H., Zhou, Y., Wang, Q., Su, S., Qiu, Y., Ge, J., Wang, Z., y Xiao, Z. (2016). Association of abnormal white matter integrity in the acute phase of motor

- vehicle accidents with post-traumatic stress disorder. *Journal of affective disorders*, 190, 714-722. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.044>
- Hughes, K. C., y Shin, L. M. (2011). Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 11(2), 275-285. <https://doi.org/10.1586/ERN.10.198>
- Jin, C., Qi, R., Yin, Y., Hu, X., Duan, L., Xu, Q., Zhang, Z., Zhong, Y., Feng, B., Xiang, H., Gong, Q., Liu, Y., Lu, G., y Li, L. (2014). Abnormalities in whole-brain functional connectivity observed in treatment-naïve post-traumatic stress disorder patients following an earthquake. *Psychological medicine*, 44(9), 1927-1936. <https://doi.org/10.1017/S003329171300250X>
- Kamiya, K., y Abe, O. (2020). Imaging of Posttraumatic Stress Disorder. *Neuroimaging Clinics of North America*, 30(1), 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.010>
- Koch, S.B.J., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J. L., Veltman, D. J., y Olf, M. (2016). Aberrant resting-state brain activity in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis and systematic review. *Depression and Anxiety*, 33(7), 592-605. <https://doi.org/10.1002/da.22478>
- Kunimatsu, A., Yasaka, K., Akai, H., Kunimatsu, N., y Abe, O. (2020). MRI findings in posttraumatic stress disorder. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 52(2), 380-396. <https://doi.org/10.1002/jmri.26929>
- Lapp, L., Agbokou, C., y Ferreri, F. (2011). PTSD in the elderly: The interaction between trauma and aging. *International Psychogeriatrics*, 23(6), 858-868. [doi:10.1017/S1041610211000366](https://doi.org/10.1017/S1041610211000366)
- Li, S., Huang, X., Li, L., Du, F., Li, J., Bi, F., Lui, S., Turner, J. A., Sweeney, J. A., y Gong, Q. (2016). Posttraumatic Stress Disorder: Structural Characterization with 3-T MR Imaging. *Radiology*, 280(2), 537-544. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150477>

- Li, L., Lei, D., Li, L., Huang, X., Suo, X., Xiao, F., Kuang, W., Li, J., Bi, F., Lui, S., Kemp, G. J., Sweeney, J. A., y Gong, Q. (2016). White Matter Abnormalities in Post-traumatic Stress Disorder Following a Specific Traumatic Event. *EBioMedicine*, 4, 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.012>
- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P.C., et al. (The PRISMA Statement for reporting systematic reviews and meta analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 65-94
- Liu, Y., Li, B., Feng, N., Pu, H., Zhang, X., Lu, H., y Yin, H. (2016). Perfusion Deficits and Functional Connectivity Alterations in Memory-Related Regions of Patients with Post-Traumatic Stress Disorder. *PLOS ONE*, 11(5), Artículo e0156016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156016>
- López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- Montgomery, S.A., y Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Neria, Y. (2021). Functional Neuroimaging in PTSD: From Discovery of Underlying Mechanisms to Addressing Diagnostic Heterogeneity. *The American journal of psychiatry*, 178(2), 128–135. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20121727>
- Nisar, S., Bhat, A.A., Hashem, S., Syed, N., Yadav, S. K., Uddin, S., Fakhro, K., Bagga, P., Thompson, P., Reddy, R., Frenneaux, M. P., y Haris, M. (2020). Genetic and Neuroimaging Approaches to Understanding Post-Traumatic Stress Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), E4503. <https://doi.org/10.3390/ijms21124503>

- Nutt, D.J., y Malizia, A.L. (2004). Structural and functional brain changes in posttraumatic stress disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 1, 11–17.
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Aki, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., y Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*, 18(3), e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
- Pineles, S.L., Hall, K.A., y Rasmusson, A.M. (2017). Gender and PTSD: Different Pathways to a Similar Phenotype. *Current Opinion in Psychology*, 14, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2016.11.002>
- Polimanti, R., y Wendt, F.R. (2021). Posttraumatic stress disorder: From gene discovery to disease biology. *Psychological Medicine*, 51(13), 2178-2188. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000210>
- Robinson, B.L., y Shergill, S.S. (2011). Imaging in posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(1), 29-33. <https://doi:10.1097/YCO.0b013e3283413519>
- Sanjuan, P.M., Thoma, R., Claus, E.D., Mays, N., y Caprihan, A. (2013). Reduced white matter integrity in the cingulum and anterior corona radiata in posttraumatic stress disorder in male combat veterans: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry research*, 214(3), 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.09.002>
- Schuff, N., Zhang, Y., Zhan, W., Lenoci, M., Ching, C., Boreta, L., Mueller, S.G., Wang, Z., Marmar, C.R., Weiner, M.W., y Neylan, T.C. (2011). Patterns of altered cortical perfusion and diminished subcortical integrity in posttraumatic stress disorder: an MRI study. *NeuroImage*, 54 Suppl 1, S62–S68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.024>
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a

- structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10". *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 20), 22–33.
- Shvil, E., Rusch, H.L., Sullivan, G. M., y Neria, Y. (2013). Neural, psychophysiological, and behavioral markers of fear processing in PTSD: A review of the literature. *Current Psychiatry Reports*, 15(5), 358. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0358-3>
- Siehl, S., King, J.A., Burgess, N., Flor, H., y Nees, F. (2018). Structural white matter changes in adults and children with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage. Clinical*, 19, 581-598. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.013>
- Snaith, R.P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., y Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 167(1), 99-103. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.99>
- Weathers, F.W., Huska, J.A., y Keane, T.M. (1991). PCL-M for DSM-IV. Boston; National Center for PTSD - Behavioral Science Division.
- Weathers, F.W., Huska, J.A., y Keane, T.M. (1994). PCL-C for DSM-IV. Boston; National Center for PTSD - Behavioral Science Division,
- Weathers, F.W., Litz, B.T., Keane, T.M., Palmieri, P.A., Marx, B.P., y Schnurr, P.P. (2013). The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5). Scale available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov.
- Wechsler, D. (2008). Wechsler Adult Intelligence Scale (4th ed.). San Antonio, TX: Pearson Assessment.
- White, S. F., Costanzo, M. E., Blair, J. R., y Roy, M. J. (2014). PTSD symptom severity is associated with increased recruitment of top-down attentional control in a trauma-exposed sample. *NeuroImage. Clinical*, 7, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.012>

- Wu, K.K., Chan, S.K., y Yiu, V.F. (2008). Psychometric Properties and Confirmatory Factor Analysis of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL) for Chinese Survivors of Motor Vehicle Accident. *Hong Kong Journal of Psychiatry*, 18.
- Yoshii, T. (2021). The Role of the Thalamus in Post-Traumatic Stress Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1730. <https://doi.org/10.3390/ijms22041730>
- Yuan, H., Phillips, R., Wong, C. K., Zotev, V., Misaki, M., Wurfel, B., Krueger, F., Feldner, M., y Bodurka, J. (2018). Tracking resting state connectivity dynamics in veterans with PTSD. *NeuroImage. Clinical*, 19, 260-270. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.014>
- Zhang, L., Li, W., Shu, N., Zheng, H., Zhang, Z., Zhang, Y., et al., 2012. Increased white matter integrity of posterior cingulate gyrus in the evolution of post-traumatic stress disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 24(1), 34-42. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00580.x>
- Zhang, Y., Liu, F., Chen, H., Li, M., Duan, X., Xie, B., y Chen, H. (2015). Intranetwork and internetwork functional connectivity alterations in post-traumatic stress disorder. *Journal of affective disorders*, 187, 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.043>
- Zhang, Y., Xie, B., Chen, H., Li, M., Guo, X., y Chen, H. (2016). Disrupted resting-state insular subregions functional connectivity in post-traumatic stress disorder. *Medicine*, 95 (27), Artículo e4083. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004083>
- Zhang, X. D., Yin, Y., Hu, X. L., Duan, L., Qi, R., Xu, Q., Lu, G. M., y Li, L. J. (2017). Altered default mode network configuration in posttraumatic stress disorder after earthquake: A resting-stage functional magnetic resonance imaging study. *Medicine*, 96 (37), Artículo e7826. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007826>

- Zhang, X., Zhang, J., Wang, L., Li, R., y Zhang, W. (2016). Altered resting-state functional connectivity of the amygdala in Chinese earthquake survivors. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 65, 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.10.003>
- Zung, W.W. (1965). A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 63-70.
- Zung W.W. (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 12(6), 371-379