

# El sistema inmunológico en personas con trastorno de estrés postraumático: una revisión

## *The immunological system in persons with posttraumatic stress disorder: A revision*

Daniela Bohórquez Borda<sup>1</sup>, Fernando Riveros Munévar<sup>2</sup>,  
Constanza Londoño<sup>3</sup> y Stefano Vinaccia<sup>4</sup>

### RESUMEN

El objetivo del presente artículo fue revisar la literatura científica basada en la evidencia sobre las modificaciones del sistema inmunológico en personas con diagnóstico de trastorno de estrés postraumático. Para ello, se realizó una búsqueda en bases de datos científicas especializadas sobre términos relativos a dicha área de estudio. Los resultados permiten entender la relación entre el estrés postraumático y las enfermedades cardiovasculares y autoinmunes. Además, se encontraron resultados contradictorios en lo relacionado con los niveles de cortisol y la presencia de estrés postraumático, ya que en la mayoría de los estudios no se tienen en cuenta los tiempos transcurridos desde el evento traumático, las características de dicho evento, su gravedad, la edad y el sexo de los sujetos, así como los aspectos asociados a la toma de muestras de cortisol en cuanto a su forma de obtención y horario. En conclusión, se recomienda para futuras investigaciones determinar más detalladamente, tanto genética como epigenéticamente, los factores predictores del estrés postraumático.

**Palabras clave:** Estrés; Estrés postraumático; Inmunología.

### ABSTRACT

*The objective of the present paper was to review the scientific literature on evidence-based changes in the immune system occurring in people diagnosed with posttraumatic stress disorder. A search in databases of specialized scientific publications included relevant terms concerning such area. Results allow for the understanding of the relationship between posttraumatic stress disorder and cardiovascular and autoimmune conditions. Conflicting results were found regarding levels of cortisol and the presence of posttraumatic stress, probably due to the fact that most studies do not take into account the time since the occurrence of the traumatic event, the event's severity, and age and sex of participants. Also inconsistent are such aspects as cortisol sampling, the method of cortisol sample collection as well as sampling schedules. In conclusion, further studies are recommended in order to determine in more detail the predictors of this disorder in both genetic and epigenetic contexts.*

**Key words:** Stress; Posttraumatic stress; Immunology.

<sup>1</sup> Universidad del Bosque, Calle 7b bis Núm. 132-11, 110121 Bogotá, Colombia, tel. (57)301-484-71-25, correo electrónico: bohorquez.daniela@gmail.com. Artículo recibido el 8 de junio y aceptado el 10 de noviembre de 2015.

<sup>2</sup> Universidad de San Buenaventura, sede Bogotá, Carrera 8H Núm. 172-20, 110121 Bogotá Colombia, tel. (57)312-565-40-65, correo electrónico: efriveros45@hotmail.com.

<sup>3</sup> Universidad Católica de Colombia, Avenida Caracas Núm. 46 - 72, 111311 Bogotá, Colombia, tel. (57)310-884-19-14, correo electrónico: clondono@ucatolica.edu.co.

<sup>4</sup> Fundación Universitaria Sanitas, Carrera 7 Núm. 173 - 64, 110141 Bogotá, Colombia, tel. (57)311-809-61-56, correo electrónico: vinalpi47@hotmail.com.

El estrés puede entenderse como un proceso fisicoquímico o emocional que induce niveles de tensión tales que el individuo percibe que una situación le exige recursos que sobrepasan los que posee (Sánchez, González, Marsán y Macías, 2006); esto implica que el proceso asociado con el estrés logra generar cambios en el complejo sistema de equilibrio del cuerpo, o homeostasis, la que por lo tanto se encuentra afectada constantemente por factores internos y externos al mismo organismo que, en condiciones óptimas, prepara al sujeto fisiológica y conductualmente para responder al evento estresante (Pavón, Hernández, Loría y Sandoval, 2004).

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal es el responsable de generar la cascada de reacciones propias de la situación estresante, proceso que se realiza de la siguiente forma: el hipotálamo segrega el péptido factor liberador de corticotropina (CRF) y la vasopresina, los cuales llegan hasta la hipófisis que, a su vez, libera la hormona corticotropina (ACTH), que arriba a las glándulas suprarrenales a través del flujo sanguíneo, las cuales secretan hormonas corticoides (cortisol o la aldosterona) que contribuyen a generar los cambios fisiológicos asociados al estrés e influyen sobre el sistema inmunológico, alterando principalmente la producción de anticuerpos (Chrousos y Pervanidou, 2014; Marsiglia, 2009; Pavón et al., 2004; Seijas, 2013).

La activación de las estructuras anteriormente mencionadas permite que se mejoren los procesos atencionales, que el cerebro se centre en la amenaza percibida, que aumente el gasto cardíaco y la respiración, al igual que el catabolismo (proceso de generación de energía corporal), y que el flujo sanguíneo se redirija a proporcionar mayor perfusión, proporcionando así combustible al cerebro, el corazón y los músculos (Chrousos y Pervanidou, 2014).

Es importante indicar que dicha respuesta está encaminada a responder eficazmente al estresor y regresar a la homeostasis en el menor tiempo posible; por lo tanto, la respuesta al estrés está destinada a ser aguda o al menos limitada, lo que resulta ser adaptativo puesto que favorece la supervivencia del individuo en el contexto (Chrousos y Pervanidou, 2014; Pavón et al., 2004). Sin embargo, dicha respuesta de activación neurobioquímica

puede permanecer activada de forma crónica, lo que ocurre por ejemplo en el trastorno de estrés post-traumático (TEPT en lo sucesivo), que es perjudicial para la salud.

Precisamente, la American Psychiatric Association (2014) plantea que las características del TEPT implican la exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea de forma real o como amenaza; como experiencia directa, la presencia de los hechos, el conocimiento de que el suceso traumático ha ocurrido a un familiar próximo o a un amigo íntimo, o una exposición repetida o extrema a detalles repulsivos del suceso traumático, generan síntomas intrusivos asociados a este, como el recuerdo del evento y sueños y reacciones disociativas, como si el individuo estuviera en él otra vez; además, un patrón de evitación persistente de los estímulos asociados al suceso, alteraciones negativas de tipo cognitivo y del estado de ánimo, alteración importante de la alerta y reactividad asociada al suceso traumático que duran más de un mes y que producen un malestar psicológico significativo y no atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., medicamentos o alcohol) o a otra afección médica.

Los estudios sobre los efectos del estrés sugieren que la alteración del sistema inmunológico puede resultar en el desarrollo de enfermedades y problemas de salud asociados con infecciones, enfermedades autoinmunes, cáncer (Madrigal, Cardenal, Téllez, Ortiz y Jiménez, 2012) o respuestas desordenadas del sistema inmune, tales como alergias y dolor crónico, sin que exista un estímulo externo (Mosca y Banchemo, 2003).

Desde los primeros estudios hechos con veteranos de guerra, se ha generado un creciente interés en las respuestas postraumáticas de las personas que han sufrido diversos tipos de vivencias estresantes, y es que, en términos epidemiológicos, entre 50 y 90% de la población civil está expuesto a eventos que pueden desencadenar TEPT, 8% de la cual llega a desarrollar el trastorno en algún momento de la vida (Pace y Heim, 2011; Vieweg et al., 2006).

Si bien existe una gran cantidad de estudios sobre la sintomatología, los signos comportamentales, la etiología, los procesos de intervención y los efectos negativos en la calidad de vida de quienes sufren el TEPT, muchos estudios suelen dejar de lado

e incluso ignorar los cambios que ocurren en el nivel inmunológico (Pace y Heim, 2011); además, la investigación acerca de la relación de este trastorno con el sistema inmune se halla en su gran mayoría en inglés y portugués. Asimismo, las publicaciones que la han abordado se derivan de estudios aislados entre sí, lo que dificulta comprobar las similitudes en los hallazgos y las características que se tuvieron en cuenta en su desarrollo. Por lo expuesto anteriormente, la presente revisión tuvo como objetivo mostrar los principales resultados en torno al sistema inmunológico en personas con TEPT a través de un consolidado en español de diversos estudios.

## MÉTODO

### Diseño

El presente estudio fue de tipo descriptivo a través de la revisión de documentos.

### Unidad de análisis

Para esta investigación, se revisaron los artículos publicados en bases de datos como Scielo, Dialnet, Proquest, APA y ScienceDirect, además de revistas especializadas en neurología, neuropsicología, neuropsiquiatría, neuroendocrinología y demás neurociencias afines. Los criterios de búsqueda fueron, a saber, los términos “trastorno de estrés postraumático”, “TEPT”, “sistema inmune”, “neurología”, “hormonas”, “cortisol”, “linfocitos”, “epigenética” y “sangre”.

## RESULTADOS

Los hallazgos de los estudios revisados denotaron modificaciones tanto en las estructuras asociadas con el sistema inmune, como en el nivel funcional de dichas estructuras, incluyendo cambios en hormonas y neurotransmisores, y mostrando también cambios en la misma respuesta inmune. El estrés ha sido relacionado con el impacto en el sistema inmunológico; sin embargo, las investigaciones no han sido del todo claras ya que en ocasiones se han obtenido resultados inconsistentes. Sobre todo, se

han desarrollado estudios en los que se han incluido medidas de inmunidad humoral o celular (Miller, 1998), la primera de ellas entendida como la capacidad del sistema inmune para protegerse de organismos invasores mediante la producción de sustancias, anticuerpos, concentraciones de citoquinas reguladoras (interferones e interleucinas), en tanto que la segunda, la inmunidad celular, se refiere a la capacidad de lucha de las células inmunes (linfocitos, macrófagos, neutrófilos y *natural killers cells* o NKC) contra la infección, la capacidad de las células para proliferar ante un organismo invasor y la capacidad de atacar a organismos invasores.

Con el fin de organizar los principales hallazgos, se estructura el consolidado con base en la localización de la afectación, ya sea estructural o funcional, según corresponda.

### Cambios estructurales asociados

Varios estudios han mostrado que el TEPT se caracteriza por la hiperactividad funcional de la amígdala y una baja actividad del hipocampo (Karl et al., 2006; Sapolski, 2001; Shin et al, 2004). Sobre esa estructura, Bonne et al. (2008) y Wang et al. (2010) encontraron una reducción en el tamaño de las zonas posteriores del hipocampo, tanto en sujetos con el trastorno cuyo evento traumático ocurrió en la infancia, como en otros que lo experimentaron en la adultez. Hallazgos similares son los de Smith (2005) y Karl et al. (2006).

### Cambios hormonales

Diversos estudios han evaluado el nivel de cortisol a través de diferentes estrategias y tiempos; sin embargo, en ocasiones sus resultados han sido contradictorios. Wessa y Rohleder (2007), en una investigación con personas víctimas de accidentes de tránsito, en la cual se tomaron muestras de orina para medir los niveles de cortisol en un periodo inmediatamente posterior al suceso, hallaron que las víctimas que eran diagnosticadas más adelante con TEPT agudo presentaron niveles menores de cortisol, por lo cual sugieren que los niveles iniciales posteriores a un evento traumático contribuyen a la sintomatología del trastorno, siendo un posible mediador entre los factores de riesgo y su desarrollo (cf. Delahanty, Raimonde y Spoonster,

2000; Delahanty, Raimonde, Spoonster y Cullado, 2003).

Asimismo, se han visto niveles bajos de cortisol y una frecuencia cardíaca aumentada después del evento traumático en personas que posteriormente son diagnosticadas con el trastorno, lo cual sugiere que su desarrollo puede facilitarse a través de una respuesta biológica atípica en un corto período de tiempo tras el evento traumático (Yehuda, McFarlane y Shaley, 1998). Por su parte, Gill y Page (2008) hallaron bajos niveles de cortisol en saliva en las muestras tomadas por la mañana en mujeres con TEPT cuando se les comparó con mujeres sin el trastorno, y Yehuda et al. (2000) los encontraron en la orina de personas con TEPT sobrevivientes del Holocausto. Newport y Nemeroff (2000) identificaron esos bajos niveles de cortisol a pesar del aumento del factor liberador de corticotropina (CRF).

Otros estudios han indicado que el trauma en sí no conlleva un aumento de los niveles de cortisol o catecolaminas; no obstante, la presencia de TEPT y depresión en mujeres está asociada con mayores niveles (Young y Breslau, 2004), mientras que en la revisión realizada por Kloet et al. (2006) se hallaron varios estudios que refieren mayores niveles de cortisol salival en respuesta a una prueba de estrés en pacientes con TEPT.

Por su parte, Gotovac et al. (2010) no encontraron ninguna diferencia entre los grupos de personas sanas y con TEPT en cuanto a los niveles basales de cortisol en suero, al igual que Metzger et al. (2008), quienes tampoco hallaron diferencias significativas en una muestra de enfermeras de Vietnam con o sin TEPT. A su vez, Raison y Miller (2003) encontraron que, aunque no ocurren juntos en el hipercortisolismo y en la reducción de la capacidad de respuesta a los glucocorticoides (tal como se determina por pruebas de provocación por dexametasona), aparecen de forma fiable en desórdenes neuropsiquiátricos relacionados con el estrés.

### **Alteraciones en los neurotransmisores**

Se han apreciado cambios en los neurotransmisores relacionados con el mismo sistema de estrés: las investigaciones muestran mayores niveles de noradrenalina (Geraciotti, 2001; Yehuda, Southwick,

Giller, Ma y Mason, 1992) y un incremento en los de dopamina (Glover et al., 2003; Hamner y Diamond, 1993).

### **Alteraciones en sustancias propias del sistema inmune**

Dados los múltiples elementos que participan en la respuesta inmune, se han hallado variadas sustancias asociadas a cambios significativos en personas con TEPT. Spitzer et al. (2010), por ejemplo, encontraron que las personas con diagnóstico de TEPT tenían probabilidades significativamente mayores de tener valores elevados de proteína C-reactiva (PCR) —una proteína que se eleva en respuesta a la inflamación— que aquellos sin el trastorno; incluso, al ajustar por sexo, edad y otros factores socio-demográficos, así como por índice de masa corporal, presión arterial, lipoproteínas y triglicéridos, actividad física, enfermedades somáticas comórbidas, consumo diario de alcohol y exposición al trauma, había casi dos veces mayor probabilidad de encontrar niveles elevados de PCR en los participantes con TEPT, en comparación con los que no lo tenían. Estos resultados son similares a los encontrados por Heath et al. (2013), quienes también hallaron mayores niveles de PCR en personas con TEPT, aun ajustándolos a los síntomas de depresión o el índice de masa corporal, y asimismo a los de Vaccarino, Bremner, Afzal, Veledar y Goldberg (2010), quienes compararon el PCR en 510 gemelos monocigóticos y dicigóticos. Tras encontrar TEPT en 69 de ellos en algún momento de su vida y en 35 al momento del estudio, observaron niveles más altos en los gemelos con el trastorno, y aún más alto en los que tenían el trastorno en ese momento.

Existen diversas investigaciones que muestran la elevación de las citoquinas proinflamatorias en personas con TEPT (Gill y Page, 2008; Gola et al., 2013; Sutherland, Alexander y Hutchinson, 2003; von Kanel et al., 2006; von Kanel et al., 2007), especialmente de la citoquina IL-6 (Baker et al., 2001; Maes et al., 1999; Newport y Nemeroff, 2000), por lo que ya se ha considerado como un biomarcador potencialmente predictor del TEPT. Cohen et al. (2011) llevaron a cabo un estudio hospitalario donde en 48 pacientes hospitalizados después de varias lesiones ortopédicas, incluyendo

fracturas tras ser víctimas de accidentes, y en 13 sujetos sanos como control, evaluaron en ese momento los niveles de citoquinas en el suero sanguíneo y después los síntomas de TEPT, encontrando que altos niveles de citoquinas proinflamatorias IL-6 y IL-8, y menores niveles de la citoquina reguladora TGF-beta predijeron mayores puntajes en dicho trastorno, lo que sugiere que las citoquinas deben evaluarse como un posible factor de riesgo o un biomarcador de TEPT en las víctimas de accidentes.

En lo que se refiere a la respuesta de cascada ante antígenos detectados (base del sistema inmune innato y adaptativo), Hovhannisyán, Mkrtchyan, Sukiasian y Boyajyan (2010) realizaron un estudio comparativo entre 31 personas sanas y 31 personas con TEPT con exposición al evento traumático en los trece años anteriores, hallando una hiperactivación de la vía clásica del complemento, la hipoactivación de la vía alternativa y la sobreactivación de la vía terminal.

También se ha observado un incremento en los síntomas de TEPT asociados con menos NKC, glóbulos blancos más elevados y mayor nivel de linfocitos CD56 (Ironson et al., 1997). En este sentido, una investigación llevada a cabo con 95 personas que presenciaron el desastre natural del estado de Vargas en Venezuela encontró que las personas con sintomatología de TEPT y depresión mostraban una respuesta proliferativa mayor, al igual que mayores niveles de inmunoglobulina A secretora (IgAs) (Canelones et al., 2004).

Finalmente, se han encontrado evidencias de cambios en la citotoxicidad de las NKC en personas con TEPT, en comparación con personas sin psicopatologías, así como un aumento en la cantidad relativa de receptores de glucocorticoides (RGC) en los linfocitos (Gotovac et al., 2010) y una disminución de la sensibilidad a aquellos (Pace et al., 2012).

## DISCUSIÓN

El trastorno de estrés postraumático ha generado una gran cantidad de incógnitas sobre sus efectos físicos. Los hallazgos permiten entender por qué varios estudios han contrastado la relación entre la ocurrencia del trastorno y los daños a la salud física, como enfermedades coronarias (Boscari-

no, 2008; Kubzansky, Koenen, Spiro, Vokonas y Sparrow, 2007; Levine, Levine y Levine, 2014) o trastornos autoinmunes, como tiroiditis, enfermedad inflamatoria intestinal, arterioesclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso (Boscarino, Forsberg y Goldberg, 2010; Madrigal et al., 2012; Mosca y Banchemo, 2003; O'Donovan et al., 2015; von Kanel et al., 2006).

Los resultados de la presente revisión permiten dar cuenta de las variadas y complejas modificaciones del sistema inmunológico, de sus estructuras reguladoras y de sus propias sustancias; en efecto, dichos resultados muestran aumento en la actividad funcional de la amígdala, mayores niveles de noradrenalina, dopamina, proteína C reactiva y citoquinas proinflamatorias (especialmente IL-6) y, por el contrario, niveles reducidos de la actividad del hipocampo y de su tamaño, menor conteo de NKC y de su citotoxicidad y una disminución de la sensibilidad a los glucocorticoides.

Algunas de las limitaciones encontradas se relacionan con las variables no controladas; de hecho, la mayoría de los estudios no toman en cuenta el tiempo transcurrido desde el suceso traumático, la edad de los participantes (factor que pudiera ser determinante por la funcionalidad del sistema inmune y nervioso y el metabolismo del individuo según la edad), el sexo de los participantes (a evaluar por las condiciones hormonales de hombres y mujeres) o la posible comorbilidad con otros trastornos.

Debe subrayarse que hubo resultados diversos y contradictorios en lo que atañe a las mediciones de cortisol: posiblemente las evaluaciones hormonales se alteran por la forma en la que se toma la muestra, la hora del día, la severidad de los síntomas, el sexo o el historial de eventos traumáticos, entre otros (Wessa y Rohleder, 2007), por lo que para futuros estudios se sugiere profundizar en las variaciones hormonales teniendo en cuenta las variables anteriormente mencionadas.

Una recomendación para investigaciones futuras es que se encaminen a determinar más factores predictores del estrés postraumático. Ya Sipahi et al. (2014) han hecho aportes sobre ciertos marcadores epigenéticos, como los sitios de dinucleótidos CpG, lo que sugiere que las secuencias de ADN necesarias en el potencial epigenético para desarrollar una gama de fenotipos en respuesta

a un trauma en los seres humanos (por ejemplo el TEPT o la resistencia) y en distintas especies de mamíferos tienen orígenes evolutivos muy arcaicos que sin embargo aún se conservan. Autores como Lian et al. (2014) encontraron que los acontecimientos vitales estresantes, el número de eventos traumáticos y el grado de apoyo social aumentan el riesgo del TEPT debido a la interacción con polimorfismos del gen relacionado con los receptores de glucocorticoides. Por su parte, Smith et al. (2011) hallaron relaciones entre la metilación del ADN y el TEPT.

También deberían de hacerse estudios que buscaran cambios neurobiológicos en las personas con el trastorno según el tipo de trauma vivido, lo que permitiría entender las posibles variaciones en su intensidad y cronicidad.

Para finalizar, en la presente revisión se da cuenta de distintas afectaciones inmunitarias en

personas con TEPT, lo que facilitaría los procesos de rehabilitación y la práctica clínica para distintos profesionales de la salud que resultarían en la mejoría de los pacientes con dicho trastorno. Adicionalmente a ello, se destaca que probablemente las personas con TEPT pueden recaer al sufrir afectaciones inmunitarias que, a su vez, generen condiciones de salud más delicadas, por lo que se sugiere que se intervenga a la mayor brevedad en el trastorno para prevenir efectos más drásticos en el nivel homeostático. Los presentes hallazgos aportan evidencias de la conexión directa que hay entre la salud mental y los procesos biológicos del organismo, en especial los sistemas nervioso e inmune; es, pues, una aportación a la psiconeuroinmunoendocrinología y apoya la necesidad del trabajo interdisciplinario entre los profesionales de la salud mental y la salud física.

## REFERENCIAS

- Asociación Psiquiátrica Americana (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Baker, D., Ekhtor, N., Kasckow, J., Hill, K., Zoumakis, E., Dashevsky, B., Chrousos, G. y Geraciotti, T. (2001). Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*, 9, 209-217.
- Bonne, O., Vythilingam, M., Inagaki, M., Wood, S., Neumeister, A., Nugent, A., Snow, J., Luckenbaugh, D., Bain, E., Drevets, D. y Charney, D. (2008). Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), 1087-1091.
- Boscarino, J., Forsberg, C. y Goldberg, J. (2010). A twin study of the association between PTSD symptoms and rheumatoid arthritis. *Psychosomatic Medicine*, 72, 481-486. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d9a80c.
- Boscarino, J.A. (2008). A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: Implications for surveillance and prevention. *Psychosomatic Medicine*, 70(6), 668-676. doi: 10.1097/PSY.0b013e31817bcaff.
- Canelones, P., Pocino, M., De Macedo, M., Cabrera, M., Villarino, C., Teran-Angel, G. y Castés, M. (2004). Estrés postraumático y depresión en respuesta a un desastre natural y su influencia sobre algunos parámetros inmunológicos. *Psiquiatria.com*, 8(2). Disponible en línea: [http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/33210/1/teran\\_estres.pdf](http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/33210/1/teran_estres.pdf).
- Chrousos, G. y Pervanidou, P. (2014). Stress and endocrine physiology. *Reference Module in Biomedical Research*. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.03751-x.
- Cohen, M., Meir, T., Klein, E., Volpin, G., Assaf, M. y Pollack, S. (2011). Cytokine levels as potential biomarkers for predicting the development of posttraumatic stress symptoms in casualties of accidents. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 42(2), 117-131. doi: 10.2190/PM.42.2.b.
- De Kloet, C.S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C.J. y Westenberg, H.G.M. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: Pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 550-567. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.08.002.
- Delahanty, D., Raimonde, A. y Spoonster, E. (2000). Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biological Psychiatry*, 48(9), 940-947.
- Delahanty, D., Raimonde, A., Spoonster, E. y Cullado, M. (2003). Injury severity, prior trauma history, urinary cortisol levels, and acute PTSD in motor vehicle accident victims. *Journal of Anxiety Disorders*, 17(2), 149-164.
- Geraciotti, T. (2001). Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*, 9, 209-217.
- Gill, J. y Page, G. (2008). Low levels of cortisol and sIgA, high levels of DHEA-S, and high stimulated levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in women with PTSD. *Brain, Behavior and Immunity*, 22(4), 31. doi:10.1016/j.bbi.2008.04.101.

- Glover, D., Powers, M., Bergman, L., Smits, J., Telch, M. y Stube, M. (2003). Urinary dopamine and turn bias in traumatized women with and without PTSD symptoms. *Behavioural Brain Research*, 144, 137-141.
- Gola, H., Engler, H., Sommershof, A., Adenauer, H., Kolassa, S., Schedlowski, M., Groettrup, M., Elbert, T. y Kolassa, I. (2013). Posttraumatic stress disorder is associated with an enhanced spontaneous production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells. *BMC Psychiatry*, 13(40), 1-8. doi: 10.1186/1471-244X-13-40.
- Gotovac, K., Vidović, A., Vukušić, H., Krčmar, T., Sabioncello, A., Rabatić, S. y Dekaris, D. (2010). Natural killer cell cytotoxicity and lymphocyte perforin expression in veterans with posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 597-604. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.018.
- Hamner, M. y Diamond, B. (1993). Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 33(4), 304-306.
- Heath, N., Chesney, S., Gerhart, J., Goldsmith, R., Luborsky, J., Stevens, N. y Hobfoll, S. (2013). Interpersonal violence, PTSD, and inflammation: Potential psychogenic pathways to higher C-reactive protein levels. *Cytokine*, 63, 172-178.
- Hovhannisyán, L., Mkrtychyan, G., Sukiasian, S. y Boyajyan, A. (2010). Alterations in the complement cascade in post-traumatic stress disorder. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 6(3), 2-5. doi: 10.1186/1710-1492-6-3.
- Ironson, G., Wynings, C., Schneiderman, N., Baum, A., Rodríguez, M., Greenwood, D., Benight, C., Antoni, M., Laperriere, A., Huang, H., Klimas, N. y Fletcher, M. (1997). Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after hurricane Andrew. *Psychosomatic Medicine*, 59(2), 128-141.
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L., Dorfel, D., Rohleder, N. y Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 30(7), 1004-1031.
- Kubzansky, L., Koenen, K., Spiro, A., Vokonas, P. y Sparrow, D. (2007). Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the normative aging study. *Archives of General Psychiatry*, 64, 109-116.
- Levine, A., Levine, L. y Levine, B. (2014). Posttraumatic stress disorder and cardiometabolic disease. *Cardiology*, 127, 1-19. doi: 10.1159/000354910.
- Lian, Y., Xiao, J., Wang, Q., Ning, L., Guan, S., Ge, H., Li, F. y Liu, J. (2014). The relationship between glucocorticoid receptor polymorphisms, stressful life events, social support, and post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*, 232(14), 1-10.
- Madrigal, L., Cardenal, V., Téllez, Ortiz T., M. y Jiménez, E. (2012). Cambios emocionales y alteraciones en la inmunoglobulina A (IgA) tras el tratamiento psicológico en mujeres víctimas de violencia doméstica. *Anales de Psicología*, 28(2), 397-404.
- Maes, M., Lin, A., Delmeire, L., van Gasten, A., Kenis, G., de Jongh, R. y Bosmans, E. (1999). Elevated serum Interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biological Psychiatry*, 45, 833-839.
- Marsiglia, I. (2009). La psiconeuroinmunología: nueva visión sobre la salud y la enfermedad. *Gaceta Médica de Caracas*, 117(3), 183-195.
- Metzger, L., Carson, M., Lasko, N., Paulus, L., Orr, S., Pitman, R. y Yehuda, R. (2008). Basal and suppressed salivary cortisol in female Vietnam nurse veterans with and without PTSD. *Psychiatry Research*, 161, 330-335. doi: 10.1016/j.psychres.2008.04.020.
- Miller, A. (1998). Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 21(2), 443-63.
- Mosca, D. y Banchero, M. (2003). Trastorno por estrés postraumático, alergia y dolor crónico: ¿Patologías comórbidas o intercambiables? Comunicación presentada en el 4º Congreso Virtual de Psiquiatría. *Interpsiquis*. Disponible en línea: <http://hdl.handle.net/10401/2700>.
- Newport, D. y Nemeroff, C. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 211-218.
- O'Donovan, A., Cohen, B., Seal, K., Bertenthal, D., Margaretten, M., Nishimi, K. y Neylan, T. (2015). Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 77, 365-374.
- Pace, T. y Heim, C. (2011). A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: From risk factors to medical comorbidities. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 6-13.
- Pace, T., Wingenfeld, K., Schmidt, I., Meinlschmidt, G., Hellhammer, D. y Heim, C. (2012). Increased peripheral NF- $\kappa$ B pathway activity in women with childhood abuse-related posttraumatic stress disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26, 13-17. doi: 10.1016/j.bbi.2011.07.232.
- Pavón, L., Hernández, M., Loría, F. y Sandoval, G. (2004). Interacciones neuroendocrinoinmunológicas. *Salud Mental*, 27(3), 19-25.
- Raison, C. y Miller, A. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.
- Sánchez, M., González, R., Marsán, V. y Macías, C. (2006). Asociación entre el estrés y las enfermedades infecciosas, autoinmunes, neoplásicas y cardiovasculares. *Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia*, 22(23). Disponible en línea: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000300001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300001).
- Sapolsky, R. (2001). Atrophy of the hippocampus in posttraumatic stress disorder: how and when? *Hippocampus*, 11, 90-91.

- Seijas, R. (2013). Trastorno por estrés postraumático y cerebro. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 33(19), 511-523.
- Shin, L., Shin, P., Heckers, S., Krangel, T., Mackli, M. y Orr, S. (2004). Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*, 14, 292-300.
- Sipahi, L., Uddin, M., Hou, Z., Aiello, A., Koenen, K., Galea, S. y Wildman, D. (2014). Ancient evolutionary origins of epigenetic regulation associated with posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1-10. doi: 10.3389/fnhum.2014.00284.
- Smith, A., Conneely, K., Kilaru, V., Mercer, K., Weiss, T., Bradley, B., Tang, Y., Gillespie, C., Cubells, J. y Ressler, K. (2011). Differential immune system, DNA, methylation and cytokine regulation in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Medical Genetic & Neuropsychiatry Genetics*, 156B(6), 700-708. doi: 10.1002/ajmg.b31212.
- Smith, M. (2005). Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: A metaanalysis of structural MRI studies. *Hippocampus*, 15, 798-807.
- Spitzer, C., Barnow, S., Völzke, H., Wallaschofski, H., John U., Freyberger, H., Löwe, B. y Grabe, H. (2010). Association of posttraumatic stress disorder with low-grade elevation of C-reactive protein: Evidence from the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 15-21. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.002.
- Sutherland, A., Alexander, D. y Hutchison, J. (2003). Disturbance of pro-inflammatory cytokines in post-traumatic psychopathology. *Cytokine*, 24, 219-225.
- Vaccarino, V., Bremner, J., Afzal, N., Veledar, E. y Goldberg, J., (2010). Posttraumatic stress disorder is associated with higher C-reactive protein levels. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(10). doi: 10.1016/S0735-1097(10)61657-9.
- Vieweg, W.V., Julius, D.A., Fernandez, A. et al. (2006). Posttraumatic stress disorder: clinical features, pathophysiology, and treatment. *American Journal of Medicine*, 119, 383-390.
- von Kanel, R., Hepp, U., Kraemer, B., Traber, R., Keel, M., Mica, L. y Schnyder, U. (2007). Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 41(9), 744-752. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.06.009.
- von Kanel, R., Hepp, U., Traber, R., Kraemer, B., Mica, L., Keel, M., Mausbach, B. y Schnyder, U. (2006). Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 158, 363-373. doi: 10.1016/j.psychres.2006.12.003.
- Wang, Z., Neylan, T., Mueller, S., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C., Weiner, M. y Schuff, N. (2010). Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 296-303. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.205.
- Wessa, M. y Rohleder, N. (2007). Endocrine and inflammatory alterations in post-traumatic stress disorder. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2(1), 97-122. doi: <http://dx.doi.org.ezproxy.unbosque.edu.co/10.1586/17446651.2.1.91>.
- Yehuda, R., Bierer, L., Schmeidler, J., Aferiat, D., Breslau, I. y Dolan, S. (2000). Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of Holocaust survivors. *The American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1252-1259.
- Yehuda, R., McFarlane, M. y Shalev, A. (1998). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1305-1313.
- Yehuda, R., Southwick, S., Giller, E., Ma, X. y Mason, J. (1992). Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *Journal of Nervous Mental Disorders*, 180(5), 321-325.
- Young, E. y Breslau, N. (2004). Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: an epidemiologic community study. *Archives of General Psychiatry*, 64(4), 394-401.