

Trastorno por estrés postraumático: conceptualización y actualización en el tratamiento psicofarmacológico

Leandro N. Grendas

*Médico especialista en Psiquiatría
Psiquiatra titular, Departamento Área de Urgencias, Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Álvarez"
Docente de la III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
Becario en investigación, Facultad de Medicina, UBA
E-mail: dr.grendas@gmail.com*

Introducción

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es frecuente en la comunidad y en la práctica clínica (1). La mayoría de las personas se expondrán a un evento traumático a lo largo de la vida y un porcentaje considerable desarrollarán el trastorno, con un alto impacto en la sociedad. A nivel individual, el TEPT afecta áreas de la funcionalidad cotidiana (trabajo, familia y relaciones

sociales), que pueden comprometer severamente su calidad de vida (2, 3).

Se han descrito alteraciones neurobiológicas específicas en este trastorno, lo que sustenta y dio lugar a la investigación sobre la eficacia y seguridad de diferentes grupos farmacológicos para el tratamiento del TEPT (4). El presente trabajo, luego de repasar brevemente la conceptualización

Resumen

El trastorno por estrés postraumático se caracteriza por cuatro complejos sintomáticos: re-experimentación/intrusión del evento traumático, un estado de hiperactivación (*hiperarousal*) ante la exposición de recuerdos traumáticos, bloqueo evitativo/emocional y desregulación afectiva con alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo. Su evolución tiende a ser crónica y está asociado a una significativa morbilidad, con afectación en la funcionalidad del individuo en áreas interpersonales, sociales y laborales. En 1980, la Asociación Americana de Psiquiatría incorpora al TEPT en la III edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; a partir de ese momento, se desarrollan varios estudios de investigación para evaluar la eficacia de los fármacos en el tratamiento del trastorno. Luego de repasar su conceptualización, se realiza una revisión crítica de la bibliografía publicada con el objetivo de brindar una actualización en la farmacoterapia basada en la evidencia del TEPT. Los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina, son los fármacos que han demostrado ser más eficaces, logrando el grado de recomendación de su uso en primera línea.

Palabras clave: Trastorno por estrés postraumático - Farmacoterapia basada en la evidencia - Revisión sistemática - Estudios controlados randomizados - IRSS - IRNS.

POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER: CONCEPTUALIZATION AND PSYCHOPHARMACOLOGICAL TREATMENT UPDATE

Abstract

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is characterized by four symptom complexes: the reexperience/intrusion of the traumatic event, a state of hyperarousal when exposed to traumatic events, emotional block and emotional/affective deregulation with negative cognitive and mood alterations. Its evolution tends to be chronic and its related with a significative morbidity, affecting the functionality of the individual in his interpersonal, social and employment areas. In 1980, the American Psychiatric Association includes PTSD in the third edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III), and thereafter several research studies are developed to evaluate the effectiveness of drugs on its treatment. After reviewing its conceptualization, a critical review of published literature is made in order to provide an update on evidence-based pharmacotherapy of PTSD. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are the drugs that have proven most effective, achieving the degree of recommendation for first line use.

Key words: Posttraumatic stress disorder - Evidence-based pharmacotherapy - Systematic review - Randomized controlled trials - SSRIs - SNRIs.

y la presentación clínica del TEPT, tiene como objetivo realizar una actualización de la evidencia disponible sobre el tratamiento psicofarmacológico del TEPT, a través de una revisión crítica de los estudios publicados.

Cien años de trauma: del *shell shock* al trastorno por estrés postraumático

El 6 de febrero de 1915 el *Times* publica que el Ministerio de Guerra estaba tramitando el traslado de los soldados que sufrían *shell shock* al *National Hospital for the Paralyzed and Epileptic*, para su tratamiento en salas especiales. Este es el primer registro que se tiene sobre el término (5). Ese mismo año se registran otros dos sucesos importantes que aportan al entendimiento del cuadro. En primer lugar, el psiquiatra francés Régis había expresado sobre la etiología del cuadro que el 20% de una serie de 88 casos de trastorno mental se presentó con una herida física, pero en todos los casos el miedo, el shock emocional, y ver a compañeros mutilados había sido un factor importante (6). En segundo lugar, el investigador Charles Mayer publica en *Lancet* el primer *paper* sobre el cuadro y utiliza el término *shell shock* para describir a tres soldados que sufrían insomnio, trastorno en la visión, gusto, olfato y de la memoria, considerando estrecha la relación de estos casos con la histeria (6, 7). Transcurrió la I Guerra Mundial y el término *shell shock* se utilizaba para los soldados que experimentaban, sea por las bombas o por ser testigos de muertes, mutismo, sordera, temblor generalizado, incapacidad para caminar, pérdidas de conciencia o pseudoconvulsiones (8).

No sorprende que el interés por este cuadro sintomático resurgiera con la II Guerra Mundial. Los soldados expuestos a la guerra sufrían un síndrome caracterizado por ansiedad, intensa activación autonómica y sensibilidad ante estímulos que recordaban episodios de guerra. Entre la comunidad médica el cuadro recibía diferentes nombres: neurosis traumática de guerra, fatiga de combate, estrés de batalla y gran reacción al estrés (9). Este último término (*gross stress reacción*) fue el utilizado en 1952 por la Asociación Americana de Psiquiatría en la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-I), para referirse a un síndrome de estrés en respuesta a un estresor excepcional como una catástrofe natural o una batalla, que se daba en personas normales y que debía desaparecer en días o semanas (9, 10). Esta categoría diagnóstica fue influida por Abram Kardiner, ya que sus trabajos con veteranos de la I Guerra Mundial culminarían en 1941 con la publicación de su libro *The Traumatic Neuroses of War*, donde describe que el cuadro correspondía a una "fisioneurosis" presente en el campo de batalla y en el proceso de reorganización emocional, y que el trauma era capaz de desencadenar síntomas somáticos y psicológicos, entre ellos hipervigilancia continua y sensibilidad ante las amenazas ambientales (8, 11).

En la década de 1970, era cada vez más diagnosticado en EE. UU. un síndrome denominado "post-Vietnam", que consistía en una serie de fenómenos tales como depresión, reacciones agresivas explosivas, alteraciones del sueño con pesadillas, sobresaltos, estímulos asocia-

dos con experiencias anteriores potencialmente mortales, reducción de los intereses del yo y de las funciones adaptativas, reacciones disociativas y recuerdos súbitos traumáticos (*flashbacks*). Este síndrome permitió en 1980 a la Asociación Americana de Psiquiatría establecer los criterios diagnósticos y acuñar por primera vez el término de trastorno por estrés postraumático en la III edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III) (6, 8). El trastorno queda conformado por cuatro características fundamentales: la existencia de un estresor (Criterio A), reexperimentación (Criterio B), falta de respuesta al medio externo (Criterio C) y síntomas que no estaban presentes antes del trauma (Criterio D) como el hiperalerta, alteración del sueño, sentimientos de culpa, fallas en la memoria, evitación, intensificación de los síntomas ante situaciones que recuerden el evento traumático (12).

La evolución en la conceptualización del efecto que produce el trauma en los individuos ha sido influenciada ampliamente por los conflictos sociales a lo largo de la historia y ha llevado más de un siglo la organización de la información para conformar la entidad tal como la conocemos hoy en día.

El DSM-IV y el DSM-5

En la 4ª edición del manual que se publica en 1994, si bien los criterios se detallan no hay cambios sustanciales respecto a la edición precedente. Se respeta el especificador temporal agudo (síntomas presentes en los primeros 6 meses posteriores al trauma) y crónico o retrasado (síntomas posteriores a los 6 meses de la exposición del trauma) y se suma el criterio del deterioro funcional (Criterio F) (3). Entre los cambios introducidos en la 5ª edición del manual (DSM-5), el TEPT deja de pertenecer a la categoría trastornos de ansiedad, debido a que sus mecanismos patológicos son diferentes a los de los de la ansiedad (13) y queda englobado dentro de una nueva categoría denominada trastornos relacionados con traumas y factores de estrés. A su vez, se modifica el Criterio A, ya que la exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, es subtipificado en experiencia o presencia directa, conocimiento de que el trauma ha ocurrido a una persona cercana o exposición repetida a detalles del trauma y se elimina el criterio de la respuesta emocional al trauma. El criterio de los síntomas disociativos del DSM-IV (Criterio B), se reorganiza en el DSM-5 en 2 criterios: síntomas de intrusión (Criterio B) y alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo (Criterio D). Se respeta el criterio de evitación y al criterio de hiperalerta (Criterio E) se le agrega los síntomas de furia y comportamiento autodestructivo o imprudente. Los síntomas disociativos se modifican hacia un especificador y la cronología en cuanto a especificador pasa a ser con expresión retardada si los criterios se cumplen luego de seis meses, dejando de lado el especificador de agudo o crónico. Es importante destacar que el DSM-5 respeta la clásica tríada sintomatología descrita, pero le suma síntomas de desregulación del afecto (en el criterio de alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo) (14) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el trastorno por estrés postraumático (TEPT), según DSM-5. Adaptado de (14).

Trastorno por estrés postraumático
<p>A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las formas siguientes:</p> <p>- Experiencia directa o presencia de los sucesos traumáticos; conocimiento de que los sucesos traumáticos (violentos o accidentales) le han ocurrido a un familiar próximo o a un amigo íntimo; exposición repetida a detalles repulsivos de los sucesos traumáticos</p>
<p>B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados a los sucesos traumáticos, que comienzan después de los sucesos traumáticos:</p> <p>- Recuerdos angustiosos e intrusivos de los sucesos traumáticos; sueños angustiosos recurrentes; reacciones disociativas (<i>flashbacks</i>); malestar psicológico o reacción fisiológica ante el recuerdo del trauma</p>
<p>C. Evitación persistente de estímulos asociados a los sucesos traumáticos, que comienza tras los sucesos traumáticos, como se pone de manifiesto por una o las dos características siguientes:</p> <p>- Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos (pensamientos o sentimientos) o recordatorios externos (personas, lugares, etc.) que rememoran el trauma</p>
<p>D. Alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo asociadas a los sucesos traumáticos, que comienzan o empeoran después de los sucesos traumáticos, como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:</p> <p>- Incapacidad de recordar el suceso traumático (amnesia disociativa); creencias negativas sobre uno mismo, los demás o el mundo; percepción distorsionada de la causa o las consecuencias de los sucesos traumáticos; estado emocional negativo (por ejemplo, miedo, terror, enfado, culpa o vergüenza); disminución del interés en actividades; sentimiento de desapego; incapacidad de experimentar emociones positivas</p>
<p>E. Alteración importante del alerta y reactividad asociada a los sucesos traumáticos, que comienza o empeora después de los sucesos traumáticos, como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:</p> <p>- Irritabilidad y arrebatos de furia; comportamiento imprudente o autodestructivo; hipervigilancia; respuesta de sobresalto exagerada; problemas de concentración; alteración del sueño</p>
<p>F. La duración de la alteración (Criterios B, C, D y E) es superior a un mes</p>
<p>G. La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento</p>
<p>H. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo, medicamento, alcohol) o a otra afección médica</p>
<p>Especificar si:</p> <p>Con síntomas disociativos: despersonalización o desrealización</p> <p>Con expresión retardada: no se cumplen los criterios hasta los 6 meses del evento traumático</p>

Epidemiología, comorbilidad y presentación clínica del TEPT

El TEPT está próximo a convertirse en un problema para la salud pública mundial. Aproximadamente un tercio de la población estará expuesto a un trauma (definido según la clasificación del TEPT) a lo largo de la vida, de los cuales entre un 10% a 20% desarrollará el trastorno. La mayoría de estos pacientes no serán diagnosticados y, por ende, no recibirán tratamiento (15). El estudio sobre la evaluación en salud mental mundial (*WMH Survey Initiative*) que realiza la Organización Mundial de la Salud (OMS), informa que la prevalencia del TEPT es del 1.1% medida en 20 países, en un período de 12 meses. El estudio reporta una prevalencia en EE. UU. de 2.5% y en países latinoamericanos como Brasil 1% y en Colombia 0.3% (16). La prevalencia es más

alta en mujeres que en hombres y entre las situaciones más frecuentemente reportadas se encuentran el abuso sexual o físico directo, conocimiento de la muerte o enfermedad de una persona cercana, accidente con amenaza de pérdida de la vida (17).

La comorbilidad en pacientes con TEPT es frecuente. Los trastornos del ánimo, de ansiedad, y el abuso y/o dependencia a sustancias, alcohol y tabaco, son los más comúnmente reportados (1, 17, 18), junto con el trastorno límite de la personalidad (19). Está demostrada la asociación significativa entre TEPT y la conducta suicida (intento de suicidio), aún luego de ajustar por posibles confundidores (trastornos de personalidad, de ansiedad, del humor y psicóticos) (17, 20). A su vez, las personas con enfermedades mentales severas son más propensas a sufrir traumas a lo largo de su vida, y en estos casos

está reportado que la sintomatología psiquiátrica es más severa, existe un mayor abuso de sustancias y hay un aumento en el uso del sistema de emergencias de salud (21). Entre las enfermedades orgánicas asociadas se encuentran la angina de pecho e insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, bronquitis, asma, enfermedad renal, poliartritis (22) y enfermedades autoinmunes (23). Los factores de riesgo para el desarrollo del trastorno son

la historia previa de trauma, antecedentes psiquiátricos familiares, escaso soporte psicosocial y respuesta negativa peri-traumática (24).

Clínicamente el TEPT requiere de una exposición a un evento traumático y se caracteriza por 4 complejos sintomáticos nucleares: re-experimentación traumática, evitación, hiperactivación y alteraciones cognitivas y afectivas (ver Tabla 2).

Tabla 2. Presentación clínica del trastorno por estrés postraumático (tomado de (3, 14)).

TEPT	
Trauma	<ul style="list-style-type: none"> - El individuo ha presenciado o experimentado directa o indirectamente una amenaza a su integridad física o la de terceros - Tipos de traumas: <ul style="list-style-type: none"> exposición a la guerra amenaza o daño físico amenaza o abuso sexual secuestro ataque terrorista tortura encarcelamiento como prisionero de guerra desastres naturales o humanos accidentes de tráfico
COMPLEJOS SINTOMÁTICOS NUCLEARES	
Reexperimentación	<ul style="list-style-type: none"> - Sueños y/o pesadillas - Recuerdos intrusivos: <ul style="list-style-type: none"> pensamientos percepciones imágenes - Estados disociativos: <ul style="list-style-type: none"> sensación de revivir el trauma ilusiones alucinaciones <i>flashbacks</i> - Frente al recuerdo traumático: <ul style="list-style-type: none"> reacción psicológica reacción fisiológica
Evitación	<ul style="list-style-type: none"> - Recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos que recuerden al trauma - Personas, lugares, y actividades relacionados con el trauma - Empobrecimiento afectivo - Cogniciones pesimistas
Activación	<ul style="list-style-type: none"> - Irritabilidad y episodios de furia - Comportamiento imprudente o autodestructivo - Hipervigilancia - Respuesta al sobresalto exagerada - Falta de concentración - Alteración del sueño
Alteraciones cognitivas y afectivas	<ul style="list-style-type: none"> - Amnesia disociativa - Cogniciones pesimistas - Percepción distorsionada de las causas o consecuencias con ideas de culpa - Anhedonia - Estado emocional negativo persistente

Farmacoterapia del TEPT

Los objetivos del tratamiento integral se centran en reducir la severidad de los síntomas, en la prevención o tratamiento de condiciones comórbidas, en mejorar el funcionamiento adaptativo, restaurar el sentido psicológico de seguridad y confianza, limitar la generalización del peligro experimentado como resultado de la situación traumática y la protección contra la recaída (25). Teniendo en cuenta estos objetivos, la especificidad de la farmacoterapia apunta a disminuir los pensamientos e imágenes intrusivas, la evitación fóbica, hiperactivación patológica, la hipervigilancia, la irritabilidad y la depresión. Las terapias farmacológicas en general, son más eficaces en la disminución de *hiperarousal* y el control de síntomas anímicos (irritabilidad, ira y depresión), y menos eficaces para los síntomas de reexperimentación, embotamiento emocional, y la evitación conductual (26).

Para la revisión de cada grupo farmacológico se analizarán con prioridad las revisiones sistemáticas con meta-análisis, por ser los trabajos de mayor grado de evidencia y los estudios controlados aleatorizados (ECA) más recientemente publicados no incluidos en las revisiones.

Inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS)

El TEPT se caracteriza por una serie de alteraciones neurobiológicas, sensibles a la medicación, que van desde cambios en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenales, hasta alteraciones en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos. La eficacia de los ISRS en el tratamiento podría implicar la participación del sistema de la serotonina (5-HT) en la etiología del TEPT (27). La serotonina se encuentra involucrada en la regulación del sueño, la conducta sexual, la agresividad/impulsividad, la función motora, la analgesia, la función neuroendocrina, y en la modulación del afecto y de la respuesta al estrés, con lo cual no sorprende su rol en el desarrollo del TEPT. Si bien todavía no se sabe con precisión los mecanismos monoaminérgicos involucrados, se hipotetiza que las neuronas serotoninérgicas del rafe medio dorsal median una función ansiogénica a través de receptores 5-HT₂ en proyecciones a la amígdala y el hipocampo, y un efecto ansiolítico, y de extinción de asociaciones aprendidas a través de receptores 5-HT_{1A}. La exposición al estrés provoca una regulación positiva (*up-regulation*) de 5-HT₂ y una regulación a la baja (*down-regulation*) de los receptores 5-HT_{1A} en modelos animales. Con lo cual, se sugiere que esta alteración del sistema serotoninérgico contribuye al desarrollo de los síntomas de TEPT como la hipervigilancia (*hiperarousal*), el sobresalto, la conducta impulsividad, y los recuerdos intrusivos (4).

Un estudio de meta-análisis publicado en 2012 incluye 23 ECA; 13 estudios evalúan la efectividad de los ISRS (paroxetina, citalopram, fluoxetina y sertralina), el resto de estudios incluidos evalúan otros fármacos (venlafaxina, brofaromina, divalproato, nefazodona, risperidona,

tiagabina y topiramato). En el análisis global, el tratamiento con medicación redujo más de 6 puntos la puntuación de la Escala para el trastorno de Estrés Postraumático Administrada por el Clínico (CAPS, por su sigla en inglés) (MD=-6.10; IC 95%=-7.98, -4.23; N=4112). En su conjunto, la eficacia de los ISRS fue mayor que el global (MD=-6.64; IC 95%=-9.11, -4.16; N=2642). Pero del grupo de los ISRS sólo demostraron eficacia la paroxetina (MD=-10.65; IC 95%=-14.16, -7.14; N=1100) y la sertralina (MD=-4.35; IC 95%=-6.76, -1.93, N=1260). A su vez, la paroxetina fue significativamente más efectiva que la sertralina y la fluoxetina para reducir la gravedad de los síntomas (27). La revisión *Cochrane* sintetiza los datos de eficacia de 35 ECA (N=4597) y encuentra similares resultados, reportando una reducción media de la gravedad de síntomas en 6 puntos de la CAPS en el grupo con tratamiento farmacológico, y que la mayor evidencia correspondió a los ISRS, donde la paroxetina fue superior a la sertralina en reducir la gravedad sintomática, sin encontrar evidencia positiva para la fluoxetina y el citalopram (28). El último meta-análisis publicado (2015), analiza el efecto de 51 ECA sobre el tratamiento farmacológico del TEPT, y encuentra evidencia estadísticamente significativa a favor de la paroxetina y la fluoxetina comparado con placebo, pero no para la sertralina, el citalopram y el escitalopram (29).

Un interesante estudio de seguimiento a 3 meses, evalúa la eficacia de la paroxetina LP comparada contra placebo sobre funciones neurocognitivas en 18 pacientes con TEPT, encontrando diferencia significativa en la mejoría de la memoria declarativa verbal y para recordar y codificar información verbal contextualmente relevante (30). Estas funciones neurocognitivas se encuentran afectadas, ya que estudios en pacientes con TEPT demuestran el volumen reducido del hipocampo involucrando áreas de aprendizaje y memoria (30, 31).

En base a los estudios publicados de mayor evidencia, este grupo de fármacos es considerado de primera línea para el tratamiento farmacológico del TEPT (27, 32, 33, 34). A su vez, la sertralina y la paroxetina son los fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* de los EE. UU. (FDA, por su sigla en inglés) y por la Agencia de Medicina Europea (EMA, por su sigla en inglés) para este trastorno.

Inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina (IRNS)

El antidepresivo venlafaxina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del TEPT a través de dos ECA. El primero involucra a 329 pacientes que fueron randomizados a venlafaxina ER (media de 221.5 mg/día) o placebo durante 24 semanas, encontrando una mejoría significativa en los complejos sintomáticos de re-experimentación y evitación, a su vez que la diferencia fue significativa para la remisión (50.9% para venlafaxina mientras que fue del 37.5% para placebo) concluyendo que este fármaco es efectivo y bien tolerado para el tratamiento a corto plazo y de mantenimiento (35). Si bien no abundan los estudios que comparen diferentes tratamientos entre sí, el

segundo ECA es multicéntrico e incluye 538 pacientes para comparar la eficacia de la venlafaxina XR y sertralina contra placebo. Venlafaxina XR fue superior significativamente a placebo en el análisis global (reducción de la puntuación CPAS y Escala de Trauma de Davidson -ETD-), mientras que sertralina no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. Específicamente esta diferencia para la venlafaxina se observó para el complejo sintomático de aumento de activación (*hiperarousal*) y para la remisión luego de 12 semanas de tratamiento. Ambos tratamientos fueron superiores para el complejo sintomático de evitación en comparación con placebo. Los autores concluyen que la venlafaxina XR es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de a corto plazo de TEPT (36). El análisis *post hoc* de otro ECA sugiere que la venlafaxina XR es potencialmente eficaz en la reducción de la severidad de los síntomas post-traumático en los hombres y las mujeres, y en todos los tipos de trauma (37). Se puede concluir que este fármaco cuenta con la evidencia necesaria para considerarlo de primera línea (29, 32, 34).

Otros antidepresivos

Se han estudiado otros antidepresivos obteniendo menor calidad de evidencia, debido a que los estudios abiertos o incluían pocos pacientes, o por tener resultados contradictorios. Entre los fármacos que han demostrado tener cierta evidencia a favor se encuentran la mirtazapina (29, 38), la fluvoxamina (39, 40), la reboxetina (39) y el bupropión (41). La mirtazapina, la amitriptilina y la fenelzina han demostrado ser superiores en la reducción sintomática comparada con placebo en estudios controlados involucrados en un meta-análisis, aunque los autores concluyen que la evidencia no es suficiente para lograr grado de recomendación (29). Debido al bajo nivel de evidencia, estos fármacos son considerados de segunda o tercer línea para el tratamiento del TEPT en la guía canadiense de recomendaciones terapéuticas (*Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group -CAGIG*, por su sigla en inglés- 2014) (32).

Antipsicóticos atípicos

El grado de evidencia para este grupo de fármacos como monoterapia es escasa y contradictoria. Existen algunos estudios que respaldan con cierto nivel de evidencia el uso de risperidona (42, 43) y olanzapina (ECA) (44). Un meta-análisis analiza 7 ECA (olanzapina o risperidona vs. placebo) con un n total de 192 pacientes con diagnóstico de TEPT, y encuentra que, si bien la evidencia es limitada y no se puede recomendar su uso, los antipsicóticos atípicos podrían ser beneficiosos para la mejoría global de los síntomas y en particular para el *cluster* sintomático de intrusión en el tratamiento del TEPT (45). El último meta-análisis publicado, evalúa 8 ECA (antipsicóticos atípicos vs. placebo), 4 en monoterapia y 4 como terapia de potenciación sobre fármacos de primera línea en pacientes refractarios al tratamiento (ver TEPT resistente al tratamiento). El resultado del

meta-análisis arroja que los antipsicóticos atípicos son superiores al placebo en la mejoría global de los síntomas. A su vez, en el sub-grupo de monoterapia, los antipsicóticos atípicos mostraron ser superiores al placebo en la mejoría global y en la mejora sintomática de los *cluster* intrusión e *hiperarousal* (medidos con las subescalas CAPS). Concluyen que las muestras de pacientes son pequeñas y que se requieren más estudios para evaluar la especificidad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento para TEPT (46). Es pertinente aclarar que en la mayoría de los estudios analizados los pacientes son ex-combatientes de guerra, con la consiguiente crítica a la validez externa de los mismos. Son pocos los estudios que incluyen pacientes civiles y sus resultados son contradictorios (33). En conclusión, si bien hay cierta evidencia positiva, no es suficiente como para recomendar el uso en monoterapia de antipsicóticos atípicos para el tratamiento de TEPT.

En cuanto a la evidencia sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos para el tratamiento resistente a los anti-depresivos, la misma es más alentadora (ver TEPT resistente al tratamiento).

Anticonvulsivantes

Esta familia de fármacos se han estudiado con la hipótesis sobre la posible etiología del TPET, que sugiere que luego de la exposición a eventos traumáticos los núcleos límbicos podrían quedar encendidos (efecto *kindling*) o hipersensibilizados, resultando en una mayor excitabilidad fisiología (47).

Dentro de este grupo de fármacos el más estudiado es el topiramato, encontrando evidencia con resultados mixtos. Un ECA a 12 semanas de 35 pacientes civiles en San Pablo diagnosticados con TEPT, encontró una diferencia significativa comparando topiramato contra placebo en los complejos sintomáticos de evitación y re-experimentación medido con las subescalas de CAPS, concluyendo que el estudio respalda el uso de este fármaco para la mejoría de los síntomas (48). Otro estudio abierto reportó que el topiramato disminuyó las pesadillas en un 79% y los flashbacks en 86% de pacientes civiles con TEPT (49). Pero 2 ECA no encuentran evidencia a favor de este fármaco, unos de los cuales realizado sobre 40 pacientes adultos mayores bajo sistema de residencia, a 7 semanas (50), y otro estudio realizado sobre 38 pacientes civiles a 12 semanas, y si bien se reporta una diferencia a favor del topiramato en la puntuación total de la CAPS, no es significativa cuando se la compara contra placebo (51). El topiramato, el divalproato y la lamotrigina no demostraron ser eficaces en un meta-análisis (29). A su vez, el divalproato ha demostrado ser ineficaz en un ECA a 8 semanas en 85 veteranos de guerra (52). Un ECA evaluó la eficacia de la potenciación con pregabalina (300 mg/día) en pacientes con TEPT crónico relacionado con combate en tratamiento con ISRS, y si bien encontró una mejoría significativa en la escala *PTSD check list* (versión militar), no hay diferencia en la depresión, ansiedad y calidad de vida, concluyendo que se requieren más estudios que evalúen la eficacia de este

fármaco (53). Se puede concluir que si bien hay algunos trabajos que respaldan el uso de topiramato, se requieren mayor número de estudios para avanzar en la evaluación de esta familia de fármacos para el tratamiento del TEPT.

Alfa-bloqueantes

En los últimos años se incrementó la investigación en el grupo de los alfa-bloqueantes (prazosín). La probable explicación de su utilidad sería el bloqueo de la hiperrespuesta noradrenérgica que ocurre en el TEPT a nivel central (54, 55). Varios estudios encuentran eficacia a favor en la mejoría de la calidad del sueño (por alteración del *arousal*) y reducción de pesadillas (intrusiones) (54, 56). Hay un estudio interesante que compara en 237 veteranos de guerra la eficacia del prazosín vs. tratamiento activo (quetiapina) sobre la pesadillas nocturnas, encontrando mayor eficacia para el prazosín a corto y largo plazo y menor tasa de discontinuación (57). Un ECA en población civil (prazosín vs. placebo) encuentra similares resultados (58). La guía australiana lo recomienda con tratamiento adyuvante en los casos de este tipo de alteración en el sueño (59). El rango terapéutico es de 19.6 mg/día para hombres y de 8.7 mg/día para mujeres, y los efectos adversos reportados son dolor de cabeza, hipotensión postural, sequedad de boca y fatiga (26).

Benzodiazepinas

Este grupo no cuenta con evidencia a favor en el tratamiento del TEPT, por lo que no se recomienda su uso (29, 34).

TEPT resistente al tratamiento

Es frecuente en la práctica clínica encontrarnos con pacientes con mala evolución del cuadro; esto se debe a que un amplio porcentaje de pacientes no responden a un primer tratamiento farmacológico o psicológico (34). Por ejemplo, una revisión de 23 ECA demuestra que aproximadamente sólo la mitad de los pacientes respondieron al tratamiento (media: 55.8%) (27). Un estudio abierto sobre quetiapina, encuentra cierta efectividad para los pacientes con síntomas psicóticos resistentes a los medicamentos de primera línea, pero sin poder demostrar grado de recomendación (60). Un meta-análisis de 8 ECA encuentra que los antipsicóticos atípicos son superiores al placebo en la mejoría en la sintomatología global (CPAS), y en el *cluster* sintomático de intrusión en el subgrupo de 4 ECA que evalúan la eficacia de los antipsicóticos atípicos como potenciación del tratamiento de primera línea (tres estudios con risperidona y uno con olanzapina) (46). Un ECA no incluido en la revisión anteriormente descrita, analiza la eficacia de la risperidona en pacientes civiles no respondedores a sertralina, sin encontrar diferencias con la rama comparativa de placebo, aunque un análisis *post hoc* encuentra una tendencia positiva para la rama de risperidona en el análisis global, sólo con una significancia estadística para la mejoría en el sueño (61).

Los fármacos ensayados en casos refractarios pertenecen a los antipsicóticos atípicos, ya que la presencia de síntomas psicóticos o resistentes y la posible desregulación del sistema dopaminérgico en el TEPT sugiere que este grupo farmacológico podría ser efectivo en la potenciación del tratamiento con ISRS/IRNS (27, 33, 34).

Tratamiento farmacológico para el trastorno por estrés agudo y para la prevención de TEPT

Las personas expuestas a un trauma experimentan inmediatamente reacciones asociadas al miedo, que se extinguen con el tiempo. Probablemente el desarrollo del TEPT crónico se deba al fracaso de este mecanismo de extinción debido a factores tales como la intensidad del trauma, genéticos y a la exposición al estrés en edades tempranas de la vida. Intervenciones tempranas podrían interrumpir la consolidación de la memoria asociada al miedo, obteniendo menor intensidad del recuerdo traumático y reduciendo el riesgo de desarrollar TEPT (62). Según el DSM-IV, el trastorno por estrés agudo (TEA) se caracteriza por durar menos de un mes y su presentación clínica es similar al TEPT, agregando síntomas disociativos agudos (desrealización, despersonalización y amnesia disociativa, entre otros) (3). Hay evidencia de que el TEA predice al TEPT, posibilitando la oportunidad de la detección e intervención temprana (63). Con tal motivo, se han investigado posibles terapéuticas farmacológicas para el TEA y la consecuente prevención del TEPT. A continuación se describen los estudios más relevantes al respecto.

Una revisión sistemática con meta-análisis, que tenía el objetivo de evaluar el efecto de las intervenciones farmacológicas en la prevención del TEPT, reunió 9 ECA con un total de 345 adultos expuestos a diferentes tipos de traumas (asalto, lesiones, accidentes de tráfico, ataque terrorista, cirugía cardíaca y shock séptico), tratados con diferentes grupos farmacológicos (hidrocortisona, propranolol, gabapentina, temazepam y escitalopram). Sólo los trabajos de hidrocortisona mostraron evidencia a favor (RR 0.17; CI 95%=0.05 - 0.56; p=0.004) (64). Otra revisión con meta-análisis publicada recientemente evalúa la eficacia de los tratamientos farmacológicos en la prevención del TEPT y del TEA. Con un total de 15 estudios y 1765 individuos, los autores encuentran como resultado global del meta-análisis un efecto a favor del tratamiento (hidrocortisona, beta-bloqueante, morfina, albuterol y fluoxetina), con una reducción del 35% en la incidencia de TEPT o TEA, necesitando tratar a 11 individuos expuestos a trauma para prevenir un caso de TEA o TEPT. No se mantiene este efecto cuando sólo se analizan los ECA. Independientemente, encuentran que la farmacoterapia es más efectiva para prevenir TEPT que TEA, y que de los fármacos analizados la hidrocortisona es la única que tendría un efecto positivo en la prevención de TEPT (65).

Un ECA publicado recientemente, no incluido en las revisiones descriptas, evalúa la eficacia del escitalopram para la prevención de TEPT, no encontrando diferencias significativas en comparación con el placebo, concluyendo que no hay evidencia disponible para recomendar el uso de escitalopram para la profilaxis del TEPT (66). Un estu-

dio prospectivo demuestra la falta de eficacia en el uso de benzodiazepinas (clonazepam y alprazolam), en las mediciones realizadas en la severidad de los síntomas de TEPT y ansiedad al mes y a los seis meses de tratamiento (67).

Se encuentran en la actualidad nuevas líneas de investigación alentadoras en el tratamiento temprano con oxitocina, como lo es el estudio BONDS (*Boosting Oxytocin after trauma: Neurobiology and the Development of Stress-related psychopathology*), con la hipótesis de la función que tendría la oxitocina en la regulación fisiológica del estrés (68).

Al día de la fecha, si bien son fundamentales estos estudios en investigación para la prevención del trastorno, la evidencia disponible no es suficiente para recomendar intervenciones farmacológicas tempranas (32).

Duración del tratamiento

En cuanto a la duración del tratamiento no hay muchos estudios al respecto. Ha sido demostrada la utilidad de los ISRS en la prevención de recaídas a través de un meta-análisis que involucra tres ECA. Este estudio incluye 272 pacientes con diagnóstico de TEPT, que luego de 12 a 36 semanas de obtener respuesta fueron randomizados a placebo o a continuar con el tratamiento activo. Hay una reducción significativa en las recaídas en la rama del tratamiento activo durante aproximadamente 6 meses, pudiendo considerarse a los ISRS como factor protector para las recaídas (OR 0.25) (69). El consenso en la bibliografía y en las guías terapéuticas es de continuar el tratamiento farmacológico durante al menos un año (27, 32, 34).

Psicoterapia

Si bien excede los objetivos de este trabajo, el estudio sobre la eficacia de la psicoterapia es importante mencionar que se encuentra en la primera línea del trata-

miento del TEPT. Un meta-análisis sobre 38 ECA que evalúa la eficacia de diferentes técnicas psicoterapéuticas encuentra evidencia positiva a favor de la terapia cognitivo-conductual (TCC) focalizada en el trauma, la terapia de desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares (EMDR, por su sigla en inglés), terapias para el manejo del estrés y el grupo de las terapias cognitivo-conductuales. Las técnicas no focalizadas en el trauma (terapia de apoyo, psicodinámica e hipnosis), no muestran disminución significativa en la reducción de la sintomatología del TEPT (70). Se considera a las terapias focalizadas en el trauma (TCC o EMDR) la primera línea en tratamiento psicoterapéutico del TEPT (32, 34, 70).

Recomendaciones locales

Luego de haber revisado la evidencia disponible sobre la farmacoterapia del TETP, teniendo en cuenta los fármacos disponibles en Argentina y el perfil de efectos adversos, se presenta un esquema básico con las recomendaciones para la práctica clínica (ver Tabla 3). Entre los fármacos de mayor evidencia se encuentran los ISRS, y dentro de este grupo la paroxetina es claramente el más eficaz y mejor tolerada. La venlafaxina también demostró ser eficaz. Se recomienda iniciar el tratamiento con cualquier fármaco de primera línea, y en caso de obtener respuesta continuar durante un año. En caso de refractariedad, las opciones son: rotar a otro fármaco de primera línea, indicar psicoterapia, y considerar adjuntar risperidona comenzando con dosis bajas o prazosín en caso de trastornos del sueño o presencia de pesadillas. Teniendo en cuenta el uso racional de fármacos para la práctica clínica, es importante saber que todo fármaco indicado por fuera de la recomendación de primera línea, cuenta con muy poca evidencia que respalde su utilización y que los fármacos no recomendados tienen evidencia de falta de eficacia.

Tabla 3. Recomendaciones sobre el uso de psicofármacos en el trastorno por estrés postraumático.

Recomendación	Fármaco	Nivel de evidencia	Dosis terapéutica (mg/día)
Primera línea	ISRS Paroxetina Sertralina Fluoxetina IRNS Venlafaxina XR	1A 1A 1A 1A	20-60 50-200 20-40 37,5-300
Ante falta de respuesta y/o síntomas psicóticos adjuntar:	Antipsicóticos atípicos Risperidona	2C	0,5-4
Trastornos del sueño y/o pesadillas	Alfa-bloqueantes Prazosín	2B	1
No recomendados	Divalproato, pregabalina, clonazepam, alprazolam, citalopram		

Conclusiones

Es fundamental para la pericia del psiquiatra, además de la clínica, el estudio de la evolución histórica de los cuadros nosográficos para evitar análisis parciales en la construcción de hipótesis diagnósticas y en consecuencia poder aplicar tratamientos correctos. Por tal motivo, en este artículo se conceptualizó al TEPT y se realizó una exhaustiva investigación de la evidencia científica disponible sobre el mismo, brindando una

herramienta confiable al momento de la toma de decisiones terapéuticas.

Como sucede con la mayoría de los trastornos psiquiátricos, los estudios de investigación sobre TEPT son provenientes de EE. UU. y Europa, con lo cual las extrapolaciones a poblaciones locales no siempre son acertadas. Para una comprensión integral de este trastorno se requiere de estudios de investigación clínico-epidemiológicos y de costo-efectividad que tengan en cuenta los factores regionales ■

Referencias bibliográficas

1. Sareen J. Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *Can J Psychiatry* 2014; 59 (9): 460-7.
2. Hidalgo RB, Davidson JR. Posttraumatic stress disorder: epidemiology and health-related considerations. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (7): 5-13.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: A. P. A. Publishing; 1994.
4. Sherin JE, Nemeroff CB. PTSD: neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2011; Vol 13 No.3.
5. Merskey H. Trastorno de estrés postraumático y neurosis de guerra. Sección clínica. In: Berrios G, Porter R, editors. Una historia de la psiquiatría clínica. Madrid: Triacastela; 2012.
6. Crocq MA, Crocq L. From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. *Dialogues Clin Neurosci* 2000 Mar; 2 (1): 47-55.
7. Brown EM. Trastorno de estrés postraumático y neurosis de guerra. Sección social. In: Berrios G, Porter R, editors. Una historia de la psiquiatría clínica. Madrid: Triacastela; 2012.
8. Carvajal. Posttraumatic stress disorder: clinical profile. *Rev chil neuro-psiquiatr* 2002; 40 (2): 20-34.
9. NC. A. Posttraumatic stress disorder: a history and a critique. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1208: 67-71.
10. NC. A. Acute and delayed posttraumatic stress disorders: a history and some issues. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (8): 1321-3.
11. Schestatsky S, Shansis F, Ceitlin H, Abreu P, Hauck S. Historical evolution of the concept of posttraumatic stress disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25 (1): 8-11.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington DC: A. P. A. Publishing; 1980.
13. Rodríguez-Testal F, Senín-Calderón C, Perona-Garcelán S. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. *Int J*

- Clin Health Psychol* 2014; 14: 221-31.
14. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2014.
 15. Brunello N, Davidson JR, Deahl M, Kessler RC, Mendlewicz J, Racagni G, et al. Posttraumatic stress disorder: diagnosis and epidemiology, comorbidity and social consequences, biology and treatment. *Neuropsychobiology* 2001; 43 (3): 150-62.
 16. Karam Eg, Friedman MJ, Hill ED, Kessler RC, McLaughlin KA, Petukhova M, et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH Surveys). *Depress Anxiety* 2014; 31 (2): 130-42.
 17. Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Anxiety Disord* 2011; 25 (3): 456-65.
 18. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (6): 617-27.
 19. Pagura J, Stein MB, Bolton JM, Cox BJ, Grant B, Sareen J. Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *J Psychiatr Res* 2010; 44 (16): 1190-8.
 20. Nepon J, Belik SL, Bolton J, Sareen J. The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Depress Anxiety* 2010; 27 (9): 791-8.
 21. Mueser KT, Rosenberg SD, Goodman LA, Trumbetta SL. Trauma, PTSD, and the course of severe mental illness: an interactive model. *Schizophr Res* 2002; 53 (1-2): 123-43.
 22. Spitzer C, Barnow S, Völzke H, John U, Freyberger HJ, Grabe HJ. Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. *Psychosom Med* 2009; 71 (9): 1021-7.
 23. JA B. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 141-53.
 24. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2003; 129 (1): 52-73.
 25. Ursano RJ, Bell C, Eth S, Friedman M, Norwood A, Pfefferbaum B, et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (11 Suppl): 3-31.
 26. Wallace D CJ. Update on the management of posttraumatic stress disorder. *Aust Prescr* 2015; 38: 55-9.
 27. Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15 (6): 825-40.
 28. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 1: CD002795.
 29. Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA, et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015; 206 (2): 93-100.
 30. Fani N, Kitayama N, Ashraf A, Reed L, Afzal N, Jawed F, et al. Neuropsychological Functioning in Patients with Posttraumatic Stress Disorder Following Short-Term Paroxetine Treatment. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42 (1): 53-68.
 31. JD B. Stress and Brain Atrophy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5 (5): 503-12.
 32. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14 Suppl 1: S1.
 33. Stein M. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder in adults. UpToDate. 2015.
 34. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Banelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; 28 (5): 403-39.
 35. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (10): 1158-65.
 36. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (3): 259-67.
 37. Rothbaum BO, Davidson JR, Stein DJ, Pedersen R, Musgnung J, Tian XW, et al. A pooled analysis of gender and trauma-type effects on responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (10): 1529-39.
 38. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor KM, Barnett S, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003; 53 (2): 188-91.
 39. Spivak B, Strous RD, Shaked G, Shabash E, Kotler M, Weizman A. Reboxetine versus fluvoxamine in the treatment of motor vehicle accident-related posttraumatic stress disorder: a double-blind, fixed-dosage, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (2): 152-6.
 40. Escalona R, Canive JM, Calais LA, Davidson JR. Fluvoxamine treatment in veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2002; 15 (1): 29-33.
 41. Cañive JM, Clark RD, Calais LA, Qualls C, Tuason VB. Bupropion treatment in veterans with posttraumatic stress disorder: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (5): 379-83.
 42. Padala PR MJ, Monnahan M, et al. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 275-80.
 43. Kozari-Kovaci D. PN, Mück-Seler D, Rothbaum BO. Risperidone in psychotic combat-related posttraumatic stress disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (7): 922-7.
 44. Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27 (4): 386-91.
 45. Pae CU LH, Peindl K, Ajwani N, Serretti A, Patkar AA, Lee C. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23 (1): 1-8.
 46. Liu XH XX, Wang KY, Cui H. Efficacy and acceptability of atypical antipsychotics for the treatment of post-traumatic stress disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Psychiatry Res* 2014; 219 (3): 543-9.
 47. Mello MF, Yeh MS, Barbosa Neto J, Braga LL, Fiks JP, Mendes DD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of topiramate in the treatment of post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 28.
 48. Yeh MS, Mari JJ, Costa MC, Andreoli SB, Bressan RA, Mello MF. A double-blind randomized controlled trial to study the efficacy of topiramate in a civilian sample of PTSD. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17 (5): 305-10.
 49. Berlant J, van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (1): 15-20.
 50. Lindley SE, Carlson EB, Hill K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (6): 677-81.
 51. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu SC, Capece JA, et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy

- rapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (2): 201-6.
52. Davis LL, Davidson JR, Ward LC, Bartolucci A, Bowden CL, Petty F. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (1): 84-8.
 53. Baniasadi M HG, Fayyazi Bordbar MR, Rezaei Ardani A, Mostafavi Toroghi H. Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2014; 20 (6): 419-27.
 54. Raskind MA PE, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, Shofer J, O'Connell J, Taylor F, Gross C, Rohde K, McFall ME. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2007 Apr; 61 (8): 928-34.
 55. Geraciotti TD BD, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, Schmidt D, Rounds-Kugler B, Yehuda R, Keck PE Jr, Kasckow JW. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (8): 1227-30.
 56. Ahmadpanah M SP, Hosseini SM, Torabian S, Haghighi M, Jahangard L, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Comparing the effect of prazosin and hydroxyzine on sleep quality in patients suffering from posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 2014 Jun; 69 (4): 235-42.
 57. Byers MG AK, Wendel CS, Lee JK. Prazosin versus quetiapine for nighttime posttraumatic stress disorder symptoms in veterans: an assessment of long-term comparative effectiveness and safety. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (3): 225-9.
 58. Taylor FB MP, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C, Peskind ER, Raskind MA. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2008 Mar; 63 (6): 629-32.
 59. Australian guidelines for the treatment of acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Australian Centre for Post-traumatic Mental Health. Melbourne, Victoria: ACPMH; 2013.
 60. Kozaric-Kovacic D PN. Quetiapine treatment in an open trial in combat-related post-traumatic stress disorder with psychotic features. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 (2): 253-61.
 61. Rothbaum BO KT, Davidson JR, Brady KT, Connor KM, Heekin MH. Placebo-controlled trial of risperidone augmentation for selective serotonin reuptake inhibitor-resistant civilian posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2008 Apr; 69 (4): 520-5.
 62. Kearns MC, Ressler KJ, Zatzick D, Rothbaum BO. Early interventions for PTSD: a review. *Depress Anxiety* 2012; 29 (10): 833-42.
 63. Classen C, Koopman C, Hales R, Spiegel D. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress symptoms. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (5): 620-4.
 64. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (7: CD006239).
 65. Sijbrandij M, Kleiboer A, Bisson JI, Barbui C, Cuijpers P. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015; 2 (5): 413-21.
 66. Suliman S, Seedat S, Pingo J, Sutherland T, Zohar J, Stein DJ. Escitalopram in the prevention of posttraumatic stress disorder: a pilot randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 24.
 67. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (9): 390-4.
 68. Frijling JL, van Zuiden M, Koch S, Nawijn L, Goslings LC, Luitse JS, et al. Efficacy of oxytocin administration early after psychotrauma in preventing the development of PTSD: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 92.
 69. Donovan MR1 GP, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders - a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 123 (1-3): 6-16.
 70. Bisson JI, Ehlers A, Matthews R, Pilling S, Richards D, Turner S. Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 97-104.