



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE
MUÑÍZ

**“Expresión de genes candidatos asociados al trastorno por estrés
postraumático en personal naval de la Secretaría de Marina Armada
de México”**

T E S I S

Para obtener el título de

Especialización en Psiquiatría

Dra. Arlen Monserrat Hernández Alva

Tutor Teórico: Dr. Ilyamín Merlín García

Tutor Metodológico: Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy

Ciudad de México a 30 de mayo de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGREDECIMIENTOS

A la Secretaría de Marina a quien debo mi formación profesional, por su colaboración, sin la cual este proyecto no hubiera sido posible.

Al Dr. Ilyamín Merlín García y a la Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy, que me acompañaron durante este proceso, quienes me brindaron su ayuda incondicional.

Al Dr. Ismael García, por su apoyo y ser siempre una fuente de conocimiento.

A mis padres Maribel y Eduardo, y a mis hermanos Pavel y Tania, quienes me han acompañado en cada paso de mi carrera.

A mi primo Manuel, por darme ánimo durante este proceso.

A la Maestra Sofía Chiquetts y al Capitán Constantino Urrutina, quienes siempre han sido una fuente de inspiración y me han enseñado a no desistir.

A mis compañeros de armas y de especialidad, en quienes he encontrado una segunda familia.

A todas las personas que me apoyaron e hicieron posible que este trabajo se realizará con éxito.

ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

AVP: Hormona arginina vasopresina.

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina.

CREB: La proteína de respuesta de unión al AMPc.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

FKBP5: Proteína de unión a FK506 5

GR: Receptor de glucocorticoide.

HHA: Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático.

ÍNDICE

Página	
Portada.....	i
Abreviaturas.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Índice.....	iv

CAPÍTULO I

1.1	Antecedentes.....	1
1.1.1	TEPT en personal militar.....	1
1.1.2	Factores de riesgo para desarrollar TEPT en personal militar.....	2
1.1.3	Maltrato infantil como factor de riesgo de trastorno por estrés postraumático en militares.....	4
1.1.4	Respuesta al estrés y eje hipotálamo hipófisis adrenal en relación al estrés postraumático.....	5
1.1.5	Relación de GR y FKBP5 con el TEPT.....	6
1.1.6	Relación de BDNF y CREB con el TEPT.....	7
1.2	Justificación.....	10
1.3	Pregunta de investigación.....	10
1.4	Objetivos.....	11
1.4.1	General.....	11
1.4.2	Específicos.....	11
1.4.3	Secundarios.....	11
1.5	Hipótesis.....	11
1.6	Material y métodos.....	12
1.6.1	Procedimiento.....	12
1.6.2	Criterios de inclusión, de exclusión y de eliminación.....	13
1.6.3	Criterios de inclusión para el grupo de estudio.....	13

1.6.4	Criterios de exclusión para el grupo de estudio.....	13
1.6.5	Criterios de eliminación.....	14
1.6.6	Definición operacional de variables.....	14
1.6.7	Población a estudiar.....	15
1.6.8	Instrumentos de evaluación.....	15
1.6.9	Recolección de muestras y procesamiento.....	17
1.6.10	Diseño del estudio.....	17
1.6.11	Análisis estadístico.....	17
1.7	Consideraciones éticas.....	18
1.8	Cronograma de actividades.....	19

CAPÍTULO II

2.1	Resultados	20
2.2	Discusión.....	27
2.2.1	Limitaciones y fortalezas.....	31
2.2.2	Conclusiones.....	32

CAPÍTULO III

3.1	ANEXO A.....	33
3.2	ANEXO B.....	35
3.3	ANEXO C.....	37
3.4	ANEXO D.....	55
3.5	ANEXO E.....	57
3.6	ANEXO F.....	59
3.7	Referencias bibliográficas.....	60

1.1 ANTECEDENTES

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es un padecimiento que ocurre tras vivir un suceso traumático que amenaza gravemente la integridad física del individuo afectado o de otros cercanos a él. Con la publicación de la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM por sus siglas en inglés) de la Asociación Americana de Psiquiatría en 1980, apareció como diagnóstico oficial en la sección “Trastornos de Ansiedad”, para la versión actual (DSM-5) se clasificó en la sección de “Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés” (APA, 2013).

La prevalencia de TEPT en adultos de Estados Unidos es de aproximadamente el 3,5%, mientras que para países de Europa, Asia, África y América Latina está entre el 0,5% y el 1,0% (Morales Rodriguez, 2016). En México el 68% de la población ha estado expuesta al menos a un suceso estresante en su vida, reportándose que el 2.3% de las mujeres y el 0.49% de los hombres presentaron diagnóstico de TEPT en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, realizada entre 2001 y 2002 (Medina Mora, 2005). Los índices de estrés postraumático son más altos en personas cuya profesión tiene un elevado riesgo de exposición traumática, donde las tasas más altas se encuentran entre los supervivientes combates militares (Brunet, 2015; Harbertson, 2013; Xue, 2015).

1.1.1 TEPT en personal militar.

El personal que conforma las Fuerzas Armadas constituye una de las poblaciones con mayor susceptibilidad de presentar algún trastorno mental, en particular TEPT dado a las propias funciones que se ejercen en la defensa de la soberanía de un país, ya que estos individuos se encuentran expuestos a eventos más traumáticos en comparación con la población general (Corzo, P. A. 2009). En el caso específico de la Secretaría de Marina (SEMAR), el personal naval que la integra ha mantenido un despliegue operacional en diversas partes del territorio nacional con carácter permanente, que ha durado al menos 12 años y se ha enfocado al combate contra la delincuencia organizada en coadyuvancia con el Mantenimiento del Estado de Derecho (Meraz, 2017). Estas personas se han encontrado expuestas a diversas Operaciones de Alto Impacto, que implica diversos tipos de circunstancias estresantes entre las que destacan la exposición a climas extremos, el uso de equipo voluminoso, vivir en condiciones de campo con poca privacidad y sobre todo

encontrarse en situaciones riesgosas dada las condiciones propias del escenario de combate como la amenaza de morir o ser herido gravemente, presenciar muertes o heridas violentas en sus compañeros y en ocasiones la carga de ser responsable de las muertes de otros (Corzo, P. A. 2009).

La prevalencia de TEPT en el personal de las Fuerzas Armadas va del 2% al 59%, esta proporción varía de acuerdo con el rol en el combate o aspectos culturales (Pineda, 2017). El Centro de Vigilancia de la Salud de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos (2012) reporta que desde el inicio de las operaciones militares en Irak y Afganistán en 2001, se incrementó en un 65% los diagnósticos relacionados con alteraciones en la salud mental entre los miembros activos del servicio, incrementando a su vez las tasas de suicidio en esta población (Kaplan, 2007); asimismo, se ha reportado que el 20% de las tropas desplegadas podrían requerir tratamiento por TEPT (Steenkamp, 2013). Lehavot y col. (2018) reportan en veteranos de guerra una prevalencia actual del 15 %, con una prevalencia estimada de por vida del 7,7-13,4 %, que es mayor a lo reportado en población adulta general de EE. UU, que va del 3,4-8,0 %.

No todas las personas que viven traumas de guerra desarrollan TEPT, existe un creciente interés en identificar las variables ambientales, clínicas y moleculares que se asocian al desarrollo de este trastorno mental que es altamente incapacitante y puede interferir con el funcionamiento personal y social de los integrantes de una Fuerza Armada, lo que posteriormente conduce al aislamiento social, la ira y la agresión, teniendo un impacto generalizado en la preparación militar y el logro de los objetivos militares. (Xue, 2015)

1.1.2 Factores de riesgo para desarrollar TEPT en personal militar

En las últimas décadas, varios estudios se han centrado en el TEPT relacionado con el combate y han identificado factores de riesgos individuales y sociales. Según Mingote y cols (2001), los factores de riesgo asociados al desarrollo de estrés postraumático se caracterizan por cuatro aspectos:

1. La historia de vida del sujeto, es decir, la existencia de factores que den cuenta de vulnerabilidad previa del sujeto al suceso que incluye haber estado expuestos a zonas de guerra, rangos de jerarquía menores, que cuenten con el servicio militar,

el tipo de especialización en combate, ser herido en combate, edades más tempranas al momento de ser desplegados, menor nivel educativo, menor apoyo social durante y después del despliegue y mayor exposición a eventos traumáticos en la infancia.

2. La exposición a una situación traumática, que están relacionadas con las características del despliegue y la exposición al combate (intensidad del evento traumático, tiempo de exposición, número de despliegues y tiempo transcurrido entre los mismos), las cuales se han asociado significativamente con síntomas de TEPT. Los análisis de seguimiento indican que una mayor duración del despliegue se asoció con mayores resultados negativos para la salud (Morissette, 2018).
3. La capacidad de protección individual, es decir, los mecanismos de protección que posea el sujeto para reaccionar ante diferentes situaciones traumáticas, como es el caso de los recursos de adaptación, autoestima y soporte social.
4. La ayuda médica y psicológica que pueda recibir.

Otros factores que se han asociado al aumento en la vulnerabilidad para desarrollar TEPT, son factores demográficos (como el sexo femenino, bajos niveles ingresos, ser divorciado o viudo), y la comorbilidad con trastornos psiquiátricos (entre los que destacan trastornos afectivos, ansiosos, abuso de sustancias, entre otros) (Ursano, 2018) y la percepción de un apoyo social y familiar reducido (Ferração, 2015). En este sentido, se ha reportado que es más difícil enfrentar cualquier evento traumático si se tiene diagnóstico previo de depresión y/o ansiedad (Foa *et al.*, 2006).

Un factor demográfico que resulta interesante y que ha sido estudiado en militares en los últimos años en su asociación al desarrollo de síntomas de TEPT con mayor gravedad, es el daño moral; que se caracteriza por “sentimientos de vergüenza, pena, falta de sentido y remordimiento por haber violado las creencias morales fundamentales, identificándose un componente espiritual que implica la pérdida de la fe religiosa y/o la presencia de luchas religiosas/espirituales como resultado de experiencias moralmente perturbadoras durante tiempos de guerra. Los veteranos criados en un ambiente religioso pueden ser particularmente vulnerables a los conflictos morales que surgen de los horrores de la guerra y el combate (Ames D.; 2019).

El incremento en el riesgo a desarrollar TEPT también se ha asociado a factores biológicos (como la hiperactivación noradrenérgica, hipofunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, factores genéticos, entre otros) y sobre todo exposición previa a sucesos traumáticos, especialmente a edad temprana como el maltrato infantil (Marty, 2005).

1.1.3 Maltrato infantil como factor de riesgo de trastorno por estrés postraumático en militares

El maltrato infantil abarca la negligencia y los múltiples tipos de abuso, incluidos los sexuales, físicos y emocionales (Sheriff, 2019). Aproximadamente el 20% de las mujeres y el 5–10% de los hombres reportan abuso sexual infantil según una revisión sistemática global de la literatura realizada por las Naciones Unidas (Hillis et al., 2017). La exposición a eventos traumáticos durante la infancia y la adolescencia es altamente prevalente y se encuentra entre las causas más comunes de TEPT (Martin et al., 2013).

Los veteranos que han experimentado abuso infantil parecen correr mayor riesgo de TEPT. La literatura actual que utiliza muestras representativas de las fuerzas armadas de Canadá y EE. UU. indica que un historial de maltrato infantil está asociado con una mayor probabilidad de trastornos mentales, peores resultados del tratamiento, así como un mayor riesgo de suicidio; y que existen efectos acumulativos entre la adversidad infantil y los eventos traumáticos relacionados con el despliegue en los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (Mota, N, 2021). En una muestra de 217 veteranos masculinos de Irak y Afganistán, Carroll y Cols (2017); reportaron que el 83.4% de los participantes habían experimentado al menos un tipo de maltrato infantil y el 41.5% informó haber experimentado 4 o más tipos de maltrato en la infancia.

Los cambios biológicos asociados al trauma en la infancia pueden interferir con el desarrollo de la regulación emocional, dejando al individuo con formas menos efectivas para hacer frente a las experiencias traumáticas posteriores. La evidencia neurobiológica sugiere que el maltrato infantil desregula el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HHA), una vía importante de respuesta al estrés (Neigh, Gillespie y Nemeroff, 2009).

1.1.4 Respuesta al estrés y eje hipotálamo hipófisis adrenal en relación con el trastorno por estrés postraumático

En el procesamiento de experiencias de estrés intenso, las señales indirectas del hipocampo, la corteza prefrontal medial y la amígdala actúan sobre las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que contienen la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que desciende por los vasos portales hipofisarios hasta la hipófisis anterior para estimular la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) en la circulación sistémica (Dunlop, 2019). La ACTH estimula la liberación de glucocorticoides (GC), principalmente cortisol; estas hormonas modulan la respuesta que tiene el organismo ante una situación estresante, generando una respuesta adaptativa (Sherin y Nemeroff, 2011), a su vez los glucocorticoides circulantes en sangre sirven para generar un sistema de retroalimentación negativa del eje.

La activación insuficiente o excesiva del eje HHA, que se refleja en los niveles de cortisol liberados después de una experiencia traumática puede ser un factor de riesgo para desarrollar psicopatología en lugar de una consecuencia de la enfermedad. En sujetos con

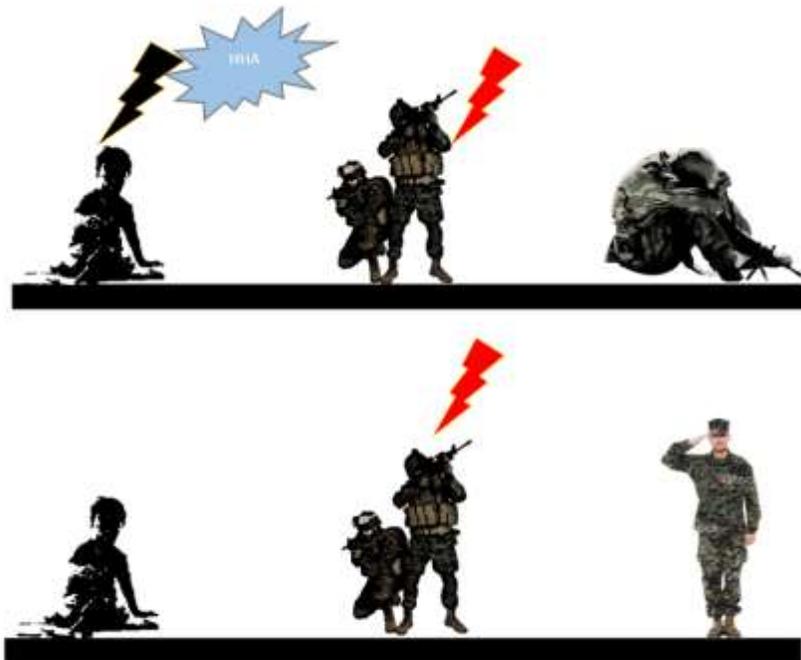


Figura 1: Modelo que propone que el maltrato en la infancia es un factor de riesgo para desarrollar TEPT después de experimentar un evento traumático en la edad adulta (Modificado de Raabe y Spengler, 2013).

TEPT, existe una hiperreactividad del eje HHA asociada un exceso en la liberación de CRH, pero no se estimula adecuadamente la hipófisis lo que resulta en una liberación disminuida de ACTH (Dunlop, 2019), esto a su vez se ha relacionado con bajos niveles de cortisol en sangre, saliva y cabello de pacientes con TEPT (Engel et al; 2019).

El cortisol por sus propiedades lipofílicas atraviesa la membrana celular donde puede unirse a los receptores de glucocorticoides (GR), este complejo molecular inicia la traslocación al núcleo para activar la transcripción de genes específicos relacionados con la respuesta al estrés (Grad y Picard, 2007). Esta translocación es regulada por diferentes proteínas, entre las que destacan la co-chaperona FKBP51 que se une al complejo del GR, afectando su sensibilidad al cortisol e impidiendo su translocación al núcleo.

La proteína FKBP51 es codificada por el gen FKBP5 que se localiza en el cromosoma 6 (6p21.31) y su transcripción está directamente regulada por el GR, de tal forma que este sistema genera un sistema de retroalimentación negativa ultra corto, ya que el GR incrementa la expresión de FKBP5, disminuyendo la afinidad de GR al cortisol y por lo tanto la activación genes específicos relacionados con la respuesta al estrés (Zannas, AS; 2016).

1.1.5 Relación de GR y FKBP5 con el TEPT

Las investigaciones de la expresión y las propiedades funcionales de GR en pacientes con TEPT han arrojado resultados poco consistentes. Se ha reportado que en pacientes con TEPT, el número de sitios de unión al receptor de glucocorticoides en células mononucleares de sangre periférica aumenta (Yehuda et al., 1991), otros estudios reportan que esta unión está disminuida (de Kloet et al., 2007); mientras que también hay reportes que no han encontrado diferencias (Shalev et al., 2008) en comparación con individuos control.

Asimismo, los análisis de la expresión de (ARNm) de GR en sujetos con TEPT han sido inconsistentes. Existen varios estudios que han medido los niveles de expresión del GR en hombres veteranos de guerras, reportándose resultados contradictorios con algunos estudios mostrando un incremento (González-Ramírez et al., 2020) y otros una regulación a la baja (Gola et al., 2014) entre casos con TEPT y controles. Sin embargo, en este abordaje experimental las diferencias reportadas en relación con un grupo control sano

podría deberse tanto a la exposición del evento traumático como al desarrollo de TEPT, por lo que se ha recomendado añadir un grupo de referencia de sujetos que vivieron la experiencia traumática pero que no desarrollaron TEPT. En este sentido, se ha reportado una expresión reducida del gen GR en sujetos con diagnóstico actual de TEPT por traumas de guerra en comparación con un grupo control con antecedente de exposición a trauma de guerra (Logue et al., 2015); mientras que en otro estudio, los niveles de expresión de GR fueron similares en 4 grupos de estudio -TEPT actual, TEPT a lo largo de la vida, grupo control expuesto a guerra y un grupo sano sin exposición- (Matic et al., 2013).

Al igual que GR, se han reportado resultados contradictorios con respecto a la expresión de ARNm de FKBP5 en pacientes con TEPT. Algunos estudios han reportado una disminución en la expresión de este gen en sujetos con TEPT en comparación al grupo control (Yehuda et al; 2009, Sarapas et al; 2011; Holmes et al; 2017; Bermúdez et al; 2019), mientras que otros han encontrado un incremento en la expresión del FKBP5 (Young et al; 2015, Kuan et al., 2017). Existen menos estudios en veteranos de guerra, por ejemplo, Van Zuiden y cols., (2011) no encuentra diferencias de expresión del ARNm de FKBP5 en un grupo de militares semanas previas a ser desplegados en zonas de guerra en comparación al mismo grupo, un mes y seis meses después.

Asimismo, se ha propuesto que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la proteína de enlace al elemento de respuesta al AMPc (CREB) interactúan con el HHA intentando contrarrestar el impacto negativo del cortisol regulando procesos de memoria y aprendizaje afectados en pacientes con TEPT (Duman, 2002, Manji et al., 2003).

1.1.6 Relación de BDNF y CREB con el TEPT

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) a través de su receptor transmembrana TrkB tiene un papel importante en la supervivencia neuronal, la diferenciación del crecimiento y la formación de sinapsis, así como los procesos de miedo y memoria (Voisey, J et al., 2019) y se ha reportado que los niveles periféricos de este gen pueden funcionar como marcadores periféricos de su función central.

El BDNF es capaz de modular sus propios niveles de expresión en las neuronas, formando un bucle de retroalimentación positiva transcripcional. La proteína de respuesta de unión al AMPc (CREB) es un factor de transcripción que se une a las secuencias CRE (TGACGTCA) presentes en los promotores de varios genes involucrados en diferentes procesos cognitivos, como es el aprendizaje, la neuro-plasticidad y la modulación de la respuesta al estrés, entre los que se encuentra BDNF. Se ha propuesto que ambos genes pueden tener un papel central en el TEPT; sin embargo, la dirección de la relación y sus mecanismos han sido poco estudiados con resultados no concluyentes (Diniz et al., 2018, Mojtabavi et al., 2020; Martini et al., 2013).

En modelos animales en los que se simulan situaciones de estrés crónico, se han encontrado mayores concentraciones de BDNF en plasma y en el hipocampo en comparación con los controles (Faure et al., 2007, Zhang et al., 2014). Asimismo, un metanálisis reciente de 20 estudios encontró que sujetos con TEPT tenían niveles séricos de BDNF aumentados en comparación con los grupos controles (Mojtabavi et al., 2020), resultados que se replicaron en militares (Zhang et al., 2014; Blessing et al., 2017). Estos hallazgos plantean que la concentración periférica elevada de BDNF en el TEPT podría ser un mecanismo fisiopatológico en sí mismo, debido a la consolidación excesiva de recuerdos traumáticos en el momento de la exposición al trauma (Diniz et al., 2018, Matsuoka et al., 2013; Gwyneth et al., 2021). Por otro lado, existen estudios que han encontrado niveles significativamente más bajos de BDNF en suero o plasma en personas con TEPT, relacionándolos con la reducción del volumen del hipocampo, así como con problemas de memoria y aprendizaje (Angelucci et al., 2014, Dell'Osso et al., 2009, Zhang et al., 2006) y otros más han descrito no observar diferencias significativas (Leigh et al., 2016).

Existen solo pocos estudios que han analizado la expresión (ARNm) de BDNF en sangre periférica con relación al TEPT con hallazgos inconsistentes; algunos que han observado disminución de la expresión de ARNm en sujetos con TEPT (Logue et al., 2015) y una tendencia similar se encontró en pacientes con abuso sexual en relación con un grupo control (Paunero et al., 2021). Por otro lado, también se han reportado niveles de expresión de BDNF similares entre casos y controles (Voisey et al., 2019).

En relación con el factor de transcripción proteína de respuesta de unión al AMPc (CREB) en sujetos con TEPT existen pocos estudios al respecto, con resultados heterogéneos. Se

han descrito diferencias en monocitos de acuerdo con el sexo en sujetos con TEPT, con un incremento en la expresión de genes diana de CREB en hombres; y una regulación negativa significativa de los genes que son objetivo de CREB en mujeres con respecto al grupo control, planteándose la hipótesis que el control transcripcional alterado de la expresión génica de los monocitos podría contribuir a una actividad inflamatoria exagerada en el TEPT (O'Donovan ,2011). Martini y Col (2013) reportaron niveles estadísticamente más bajos de proteína CREB total en los monocitos de sujetos con TEPT en comparación con sujetos del grupo control; por el contrario, no se detectó ninguna diferencia en la proteína CREB activada en este mismo estudio. Hasta nuestro conocimiento no existen estudios que reporten cambios en los niveles de ARNm en pacientes con TEPT.

En resumen, la expresión de GR, FKBP5, CREB y BDNF ha mostrado resultados inconsistentes en pacientes con TEPT. Las inconsistencias de estos resultados podrían deberse a el tipo de trauma que provocó el TEPT, la cronicidad y severidad del TEPT y la heterogeneidad de los pacientes estudiados o la metodología empleada. Por otro lado, pocos estudios han considerado un grupo de referencia de individuos expuestos al trauma sin TEPT.

Por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la expresión de estos genes en 2 grupos de estudio, ambos expuestos a eventos armados, su relación con variables demográficas y con el evento traumático.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El personal naval ha sido expuesto a altas tasas de eventos traumáticos durante la participación en órdenes de operaciones de alto impacto dentro del territorio mexicano para la defensa exterior y coadyuvar en la seguridad interior del país, convirtiéndolos en una población susceptible de cursar con TEPT, lo que afecta considerablemente su vida social, laboral y familiar. Varios estudios han tratado de identificar cómo este trastorno se correlaciona con cambios biológicos que ayuden a entender mejor el trastorno para un mejor tratamiento del mismo. Se ha reportado que la proteína 51 de enlace a FK56 (FKBP5), que es una chaperona del receptor de glucocorticoides (GR) está implicada en la desregulación del eje hipotálamo hipófisis adrenal asociado al TEPT. Existen datos que indican que cambios en la expresión de GR y FKBP5 se asocia al TEPT, aunque la información todavía es contradictoria (Gola et al., 2014; Perroud et al., 2011, Yehuda et al., 2015). Por otro lado, el receptor de glucocorticoides interactúa con la proteína de respuesta a AMPc (CREB) y se ha reportado una disminución en los niveles proteicos de CREB en pacientes con TEPT (Martini et al., 2013). CREB funciona como factor de transcripción y regula la expresión de diversas moléculas entre las que destaca el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), existen pocos estudios que han evaluado la expresión de esta proteína en pacientes con TEPT con datos contradictorios (Matsuka et al., 2012, Martinotti et al., 2015). Es importante destacar que este será el primer estudio en evaluar los niveles de expresión (ARNm) de GR, FKBP5, CREB y BDNF en pacientes con TEPT.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en el patrón de expresión en sangre periférica de GR, FKBP5, CREB y BDNF en personal naval que han participado en enfrentamientos de alto impacto con el diagnóstico de Estrés Postraumático y sin el diagnóstico de Estrés Postraumático?

¿Cómo se relacionan el patrón de expresión en sangre periférica de GR, FKBP5, CREB y BDNF con el antecedente de maltrato en la infancia?

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 General:

Determinar la relación de expresión de GR, FKBP5, CREB y BDNF en sangre de sujetos que han participado en enfrentamientos de alto impacto con el diagnóstico de Estrés Postraumático y sin el diagnóstico de Estrés Postraumático.

1.4.2 Específicos:

1. Comparar los niveles de expresión de GR en personal naval que han participado en enfrentamientos de alto impacto con el diagnóstico de Estrés Postraumático y sin el diagnóstico de Estrés Postraumático.
2. Comparar los niveles de expresión de FKBP5 en personal naval que han participado en enfrentamientos de alto impacto con el diagnóstico de Estrés Postraumático y sin el diagnóstico de Estrés Postraumático.
3. Comparar los niveles de expresión de CREB en personal naval que han participado en enfrentamientos de alto impacto con el diagnóstico de Estrés Postraumático y sin el diagnóstico de Estrés Postraumático.
4. Comparar los niveles de expresión de BDNF en personal naval que han participado en enfrentamientos de alto impacto con el diagnóstico de Estrés Postraumático.

1.4.3 Secundarios:

1. Hacer una descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los grupos de estudio.

1.5 HIPÓTESIS

En sujetos que han sido expuestos a enfrentamientos de alto impacto con el diagnóstico de Estrés Postraumático se encontrará una disminución en la expresión de GR, FKBP5, BDNF y CREB en comparación con sujetos sin el diagnóstico de Trastorno de Estrés Postraumático.

1.6 MATERIAL Y MÉTODOS

1.6.1 Procedimiento

Se invitó a participar a personal del servicio activo de la Secretaría de Marina, adscritos a Unidades operativas y administrativas de dicha Institución al proyecto titulado **“Expresión de genes candidatos asociados al trastorno por estrés postraumático en personal naval de la Secretaría de Marina - Armada de México”** mediante carteles informativos colocados en diversas zonas de consulta externa de los establecimientos de sanidad ubicados en la Ciudad de México Y/O invitación abierta por parte de los investigadores.

A los interesados en participar en el proyecto de investigación se les brindó información sobre la naturaleza, alcances y procedimiento del mismo, entregando a quienes aceptaron a participar el Consentimiento Informado, para su lectura, revisión y explicación detallada, siendo aclarada cualquier duda con respecto al mismo.

Posteriormente se procedió a recabar la información demográfica (edad, estado civil, ocupación, religión y nivel educativo), y clínica relevante (presencia de otros diagnósticos psiquiátricos, médicos y tratamientos farmacológicos) mediante una entrevista e interrogatorio directo, registrando los datos en un formato diseñado *ex profeso* y se procedió a realizar la toma de muestra sanguínea

A continuación se realizó a cargo de un médico residente de la especialidad de psiquiatría (con experiencia en el diagnóstico de TEPT) perteneciente al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz una entrevista clínica para descartar la presencia de síntomas psicóticos de cualquier origen y enfermedades metabólicas que influyan en la regulación de cortisol sanguíneo, los cuales se consideraron criterios de exclusión para el presente estudio, en caso de no identificarse dichos síntomas, se procedió a interrogar mediante dicha entrevista *ex profeso* si el participante contaba previamente con el diagnóstico de TEPT, así como presencia de otros trastornos mentales comórbidos y si se encuentra en tratamiento farmacológico y psicoterapéutico. Posteriormente, se entregó al participante el cuestionario auto aplicable Lista verificación de TEPT para el DSM-5 (PTSD Checklist for DSM-5, PCL-5 por sus siglas en inglés) y Cuestionario de Experiencias Traumáticas, versión corta (CTQ-SF); una vez concluidos se procedió a aplicar la Escala para el Trastorno por Estrés Postraumático (CAPS-5 por sus siglas en inglés).

Todas las entrevistas e instrumentos fueron realizados y supervisados por un clínico con experiencia en la evaluación y manejo de pacientes expuestos a experiencias traumáticas y con trastornos relacionados a dichos eventos; llevándose a cabo dentro de las Instalaciones en las unidades de Sanidad Naval de la SEMAR en la Ciudad de México.

1.6.2 Criterios de Inclusión, de exclusión y de eliminación.

Los sujetos que participaron en el presente proyecto de investigación pertenecen al servicio activo de la Secretaría de Marina, quiénes fueron identificados en el servicio de la Consulta Externa de los diversos establecimientos de sanidad naval. Se colectó dos grupos de estudio, el primero fue conformado por participantes con el antecedente en común de haber participado en Operaciones de Alto Impacto con el diagnóstico de trastorno de estrés postraumático (TEPT) y sin la presencia de diagnóstico de TEPT; así como un grupo control.

1.6.3 Criterios de Inclusión para el grupo de estudio:

- Hombres con edad entre 18 y 59 años al momento de ingresar al estudio.
- Antecedente de haber participado en Operaciones de Alto Impacto, el cual se define como las Operaciones que realiza la SEMAR en contra de la delincuencia organizada que implica situaciones de riesgo para el personal naval como la amenaza de morir, ser herido gravemente o presenciar muertes violentas durante la realización de misiones en contra de grupos armados, donde se utiliza armamento de alto calibre y vehículos de guerra.
- Para el grupo 1 los participantes cumplieron con los criterios diagnósticos para TEPT según la entrevista estructurada (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5, CAPS-5).
- Para el grupo 2 los participantes se clasificaron como sin diagnóstico para TEPT según la entrevista estructurada (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5, CAPS-5).

1.6.4 Criterios de Exclusión para el grupo de estudio:

- Presencia de síntomas psicóticos de cualquier origen.
- Diagnóstico de TEPT por una causa distinta al haber participado en Operativos de Alto Impacto.
- Enfermedades metabólicas influyan en la regulación de cortisol sanguíneo (Por ejemplo la enfermedad de Cushing).

1.6.5 Criterios de Eliminación para el grupo de estudio:

- Que no fueran completadas las evaluaciones o que la muestra sanguínea no pueda ser adecuadamente analizada, por cualquier razón.

1.6.6 Definición operacional de las variables

Variable Independiente	Definición	Valores de la Variable	Escala
Edad Estado Civil Nivel educativo Religión	Información demográfica	18 a 59 años. Con pareja – Sin pareja. Secundaria Preparatoria Licenciatura o posgrado. Alguna – Ninguna	Continúa Cualitativa Binominal Cualitativa nominal
Trastorno por estrés postraumático	Diagnóstico provisional por PCL-5 con puntos de corte de 31 puntos. Cumple criterios diagnósticos DSM-5 para TEPT mediante evaluación por CAPS-5.	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Calificación de gravedad de TEPT	De acuerdo a la evaluación por CAPS-5, se combina la información sobre la frecuencia y la intensidad de los reactivos para obtener la calificación de gravedad. Se calcula al sumar los 20 síntomas del DSM-5 para el TEPT.	23 a 92 puntos	Continua
Otros trastornos psiquiátricos.	Diagnósticos referidos por los participantes a lo largo de la vida	Trastorno de depresión mayor Trastorno de ansiedad generalizada	Cualitativa nominal
Maltrato infantil	Evaluación del antecedente de maltrato infantil mediante escala auto-aplicable CTQ-SF, en áreas de abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física.	Mínimo (<36 pts) Moderado (>36 <51 pts) Grave (>51 <69) Extremo (>69 pts)	Cualitativa ordinal
Tiempo transcurrido entre el evento traumático y la medición.	Años transcurridos entre la participación en Operaciones de Alto Impacto y la realización de las entrevistas Clínicas y toma de muestra.	1-3 años.	Continúa
Número eventos traumáticos	Número de operativos de alto impacto en los que ha participado el personal naval <u>Operaciones de alto impacto:</u> Operaciones que realiza la SEMAR en contra de la delincuencia organizada	2-30 eventos	Continua

Variable Dependiente	Definición	Valores de la Variable	Escala
Expresión de GR	ARNm	Número de veces Cuantificación relativa expresada en $2^{-\Delta\Delta Ct}$	Continua.
Expresión de BDNF	ARNm	Número de veces Cuantificación relativa expresada en $2^{-\Delta\Delta Ct}$	Continua.
Expresión de FKBP5	ARNm	Número de veces Cuantificación relativa expresada en $2^{-\Delta\Delta Ct}$	Continua.
Expresión de CREB	ARNm	Número de veces Cuantificación relativa expresada en $2^{-\Delta\Delta Ct}$	Continua.

1.6.7 Población a estudiar

Basados en estudios previos que realizamos en el laboratorio en individuos control, se calculó el tamaño de muestra con el programa SigmaStat, tomando en cuenta la variabilidad en la expresión de GR. Este cálculo se hizo tomando en cuenta un poder estadístico del 80 %. Los resultados nos indicaron una **N=14 por cada grupo de estudio**.

1.6.8 Instrumento de evaluación.

Escala de TEPT administrada por un clínico, para el DSM-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5, CAPS-5). Es considerada como el estándar de oro para la evaluación de TEPT. Se trata de una entrevista estructurada de 30 elementos que se puede usar para hacer un diagnóstico actual (el mes pasado) de TEPT, hacer un diagnóstico de por vida de TEPT, y evaluar la gravedad de los síntomas de TEPT durante la semana previa. Además de evaluar los 20 síntomas DSM-5 de TEPT, se establece el inicio y la duración de los síntomas, la angustia subjetiva, el impacto de los síntomas en el funcionamiento social y ocupacional, la mejoría de los síntomas desde una evaluación previa, la validez de respuesta general, la gravedad general del TEPT y las especificaciones el subtipo

disociativo (despersonalización y desrealización). Para cada síntoma, se proporcionan preguntas estandarizadas. Fue diseñada para ser aplicada por médicos y clínicos que tienen un conocimiento práctico del trastorno por estrés postraumático. La entrevista completa toma de 45 a 60 minutos para su aplicación. El evaluador combina información sobre la frecuencia y la intensidad de los reactivos para obtener la calificación de gravedad. La puntuación total de gravedad se calcula al sumar los 20 síntomas del DSM-5 para el TEPT (Weathers et al., 2013).

Lista verificación de TEPT para el DSM-5 (PTSD Checklist for DSM-5, PCL-5). Es un instrumento autoaplicable de 20 reactivos que evalúa cada uno de los 20 síntomas de TEPT de acuerdo con el DSM-5 y su aplicación toma entre 5 y 10 minutos. Fue desarrollada para realizar tamizaje del TEPT, establecer el diagnóstico de TEPT de forma provisional (hasta realizar una evaluación clínica específica o una entrevista estructurada para TEPT), y para evaluar la gravedad y vigilar los cambios sintomáticos durante y después del tratamiento (Weathers et al., 2013). Se puntúa la intensidad del malestar respecto a cada uno de los 20 síntomas experimentados durante el último mes, en una escala tipo Likert de 0 a 4 (0=Nada, 1=Poco, 2=Moderadamente, 3=Bastante, 4=Extremadamente), sumando cada reactivo y obteniendo una puntuación global de gravedad que puede ir de 0 a 80 puntos. Para la versión original, se propone un punto de corte de 31 puntos para establecer el diagnóstico provisional del TEPT, una reducción de 5 puntos como indicador de respuesta y una reducción de 10 puntos para establecer una mejoría clínica significativa (Blevins et al., 2015).

Cuestionario de trauma en la infancia (Childhood Trauma Questionnaire, brief versión, CTQ-SF) (Bernstein et al, 2001). El CTQ original (Bernstein y Fink, 1998) es un instrumento autoaplicable de 70 reactivos que se utiliza para evaluar negligencia y abuso en la infancia. La versión corta cuenta con 28 ítems y evalúa cinco tipos de maltrato en la infancia: abuso emocional (AE), abuso físico (AF), abuso sexual (AS), negligencia emocional (NE) y negligencia física (NF). Los ítems se puntúan del 1 al 5 en una escala tipo Likert (de 1=nunca a 5=casi siempre). Cuenta además con 3 ítems que analizan la minimización de síntomas, que se considera probable al puntuar 5 en alguno de ellos. Cada tipo de maltrato se puntúa de acuerdo a una escala de gravedad (nada-mínimo, leve-moderado, moderado-grave, grave-extremo), lo mismo para la puntuación total de la escala. Las puntuaciones recomendadas para cada subescala son las siguientes: nada-mínimo (AE≤8, AF≤7, AS=5, NE≤9, NF≤7, TOTAL≤36), leve-moderado (AE 8-12, AF 7-9, AS 5-7,

NE 9-14, NF 7-9, TOTAL 36-51), moderado-grave (AE 13-15, AF 10-12, AS 8-12, NE 16-17, NF 10-12, TOTAL 52-68), grave-extremo (AE \geq 16, AF \geq 13, AS \geq 13, NE \geq 18, NF \geq 13, TOTAL \geq 69) (MacDonald et al., 2016). La versión en español fue validada por Hernández y colaboradores, encontrando validez y confiabilidad interna adecuadas (Hernández et al, 2013).

1.6.9 Recolección de muestras y procesamiento

Análisis Moleculares

Se tomaron dos muestras de sangre de 5ml, las cuales fueron utilizadas para la extracción de ARN según la metodología por Chomczynski y Sacchi (1987), previa hemolisis de la sangre. Las muestras de ARN deberán tener los parámetros de calidad y pureza adecuados según los resultados obtenidos con el espectrofotómetro NanoDrop (A260/A280= 1.8-2.2 y A260/A230=1.5-2.0); asimismo, la integridad de los ácidos nucleicos se evaluará con geles de electroforesis adecuados. Posterior a la extracción de los ácidos nucleicos, 1 μ g de ARN serán convertidos a cDNA con el kit de invitrogen (M-MLV RT; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA; Catalog: 28025-013). Se analizó la expresión de transcritos del gen FKBP5, CREB, BDNF y receptor del receptor de glucocorticoides, por PCR en tiempo real con sondas taqman, se utilizó como gen endógeno a la proteína TBP y GAPDH.

1.6.10 Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, observacional y comparativo (Rothman KJ, 2012).

1.6.11 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 22.0.

La prueba de McNemar's se utilizó para comparar la sensibilidad y especificidad del PCL-5 en comparación con el CAPS-5 (Trajman y Luiz, 2008)

Se utilizaron medidas de tendencia central para la descripción de los datos clínicos y demográficos de la muestra. Se realizaron pruebas de chi-cuadrada y exacta de Fisher para

comparar diferencias de frecuencias entre variables categóricas binomiales. Para predecir TEPT, se calculó riesgo relativo.

Para contraste de medias de las variables continuas, se utilizaron pruebas de T para muestras independientes.

1.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los investigadores se aseguraron de que la participación de cada uno de los sujetos se realizara de manera voluntaria, realizando el proceso de consentimiento válidamente informado en cada caso, lo que se respaldó mediante la firma por cada participante, investigador y un testigo pertenecientes al ámbito no militar, con ella se garantizó evitar que en algún momento se ejerciera presión sobre los mismos para participar en el proyecto de investigación, de la cual se otorgó copia a cada uno.

Se trató de una investigación con riesgo mínimo para la integridad de los pacientes, ya que se trata de un estudio transversal en el que se realizaron procedimientos de evaluaciones de rutina habituales para diagnóstico de TEPT, así como la toma de muestra sanguínea y los instrumentos de evaluación clínica.

No se observaron complicaciones derivadas de la toma de muestra de sangre durante la investigación en adición a las esperadas del procedimiento (dolor leve durante la punción y equimosis en la zona que desapareció unas horas o pocos días después).

Todas las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo por clínicos capacitados en ofrecer contención psicológica en caso de que se requiriera dado que se pueden abordar temas sensibles para el participante, relacionados con experiencias traumáticas recientes o de la infancia, por lo que cuando sujeto manifestó inquietud, se le brindó la atención necesaria (contención verbal o prescripción farmacológica necesaria) para manejarlo hasta que se sintiera estable.

1.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Octubre diciembre 2019	Enero Febrero 2020	Junio Julio 2020	Noviembre diciembre 2020	Enero Febrero 2021	Marzo Septiembre 2021	Noviembre Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022
Elaboración de anteproyecto										
Presentación de proyecto de tesis al Comité de Tesis										
Aprobación por el comité de ética										
Recolección de la muestra.										
Análisis de muestra Biológica.										
Concentración de los resultados.										
Análisis de resultados.										
Entrega de avances.										
Entrega de tesis final.										

2.1 RESULTADOS

Debido a las condiciones presentadas secundario a la contingencia sanitaria por COVID-19, la muestra recolectada se redujo de forma considerable, dado la necesidad de mantener un aislamiento obligatorio y laborar con el mínimo personal necesario tanto en la Secretaría de Marina como en el Instituto Nacional de psiquiatría; las evaluaciones clínicas, la toma de muestras y el análisis de éstas se vio interrumpido; con base a lo anterior se realizaron ajustes al presente estudio logrando finalmente una muestra de 27 participantes, a quienes se logró evaluar clínicamente, sólo se logró medir la expresión de GR, BDNF, FKBP5 y CREB en 14 sujetos, queda pendiente el análisis de los sujetos restantes.

Evaluación del Trastorno por Estrés Postraumático

Para la evaluación del trastorno por estrés postraumático se aplicó la versión validada al español del checklist de síntomas de TEPT (PCL-5) y la versión en español de la escala de TEPT administrada por un clínico (CAPS-5).

Se calificó el PCL-5 considerando un punto de corte de 31, quedando 25.92% (n=7) dentro del grupo con TEPT y 74.07% (n=20) para el grupo sin TEPT. Al compararlo con los sujetos con el diagnóstico obtenido a partir del CAPS-5 se observó un menor número de sujetos con TEPT -Tabla 1-.

Tabla 1.- Comparativa de sujetos evaluados con PCL-5 y CAPS-5			
		CAPS-5	
		TEPT (-)	TEPT (+)
PCL-5	TEPT (-)	16	4
	TEPT (+)	0	7
	PCL-5 : checklist de síntomas de TEPT; CAPS-5: escala de TEPT administrada por un clínico		

La sensibilidad del PCL-5 fue de 7/27 (25%) considerando el diagnóstico obtenido por el CAPS-5. La prueba exacta bilateral de McNemar χ^2 muestra que existe una discordancia significativa entre esas dos proporciones ($p = 0,002$; SPSS, versión 25). Basados en lo anterior, solamente consideramos el diagnóstico obtenido por el CAPS-5 para este estudio.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de TEPT ($n=11$) se encontró que 72.7% ($n=8$) presentaron el diagnóstico con gravedad moderada, 18.2% ($n=2$) presentaron el diagnóstico grave y 9.0% ($n=1$) presentó el diagnóstico extremo-incapacitante. El 18.2% ($n=2$) de las pacientes presentaban síntomas disociativos y el 81.8% ($n=9$) no los presentaban. El 36.4% ($n=4$) de las pacientes reportaron inicio retardado de los síntomas de TEPT.

Características sociodemográficas de la muestra

Aceptaron participar 27 sujetos de sexo masculino expuestos a operativos de alto impacto, quienes completaron los instrumentos de evaluación, y por lo tanto fueron incluidos en el análisis clínico. Tras corroborar y evaluar el diagnóstico de TEPT mediante la entrevista semiestructurada CAPS-5, se clasificaron a los participantes en dos grupos: Con TEPT ($n=11$) y sin TEPT ($n=16$).

Para el análisis genético se incluyeron sólo 14 muestras (51.8%), 13 muestras no se lograron analizar por temas logísticos y metodológicos, queda pendiente su análisis. Las características demográficas de los dos grupos se describen en la tabla 2. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Características clínicas de los participantes

Se obtuvo el antecedente de comorbilidad psiquiátrica previa mediante la ficha de datos generales, reportándose que el 85% ($n=23$) recibieron algún diagnóstico psiquiátrico a lo largo de la vida, el 66.6% ($n=18$) refirió el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y el 56.52% ($n=13$) de Trastorno de ansiedad generalizada.

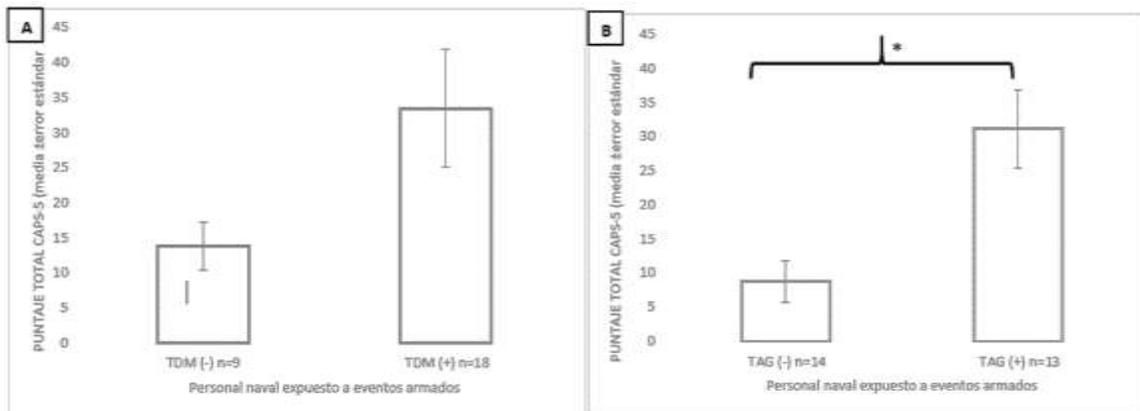
Posteriormente analizamos si la gravedad del TEPT de acuerdo con la puntuación total del CAPS-5, se encontraba asociada al antecedente de un trastorno psiquiátrico particular. No encontramos diferencias significativas en relación al antecedente de TDM ($t=-2.168$, $gl=10.66$, $p=0.54$), pero si reportamos una mayor severidad del TEPT en pacientes con

TAG, en comparación con aquellos que no presentaban el antecedente de TAG ($t= 3.434$ $gl=19.69$ $p=0.003$) -Figura 1-.

Tabla 2 Información sociodemográfica por grupos

	Sujetos expuestos a enfrentamientos armados		Estadístico
	TEPT (+) N= 11 % (n)	TEPT (-) N=16 % (n)	
Edad	33.18 ± 4.23	35.93 ± 6.07	$t=-1.307$ $gl=25$ $p=0.203$
Años de Escolaridad	16.45 + 5.26	17.50 + 5.0	$t= -0.522$ $gl=25$ $p=0.606$
Nivel educativo	≤ 15	36.40 (4)	Prueba exacta de Fisher $p=0.675$
	> 15	63.60 (7)	
Religiónt†	Presente	63.60 (7)	Prueba exacta de Fisher $p=1.000$
	Ausente	36.40 (4)	
Estado Civil	Casado	90.90 (10)	Prueba exacta de Fisher $p=0.618$
	Soltero	9.10 (1)	
Años desde la última exposición	2.81 ± 0.60	2.68 ± 1.19	$t=0.374$ $gl=23.35$ $p=0.712$
Número de enfrentamientos en los que ha participado	7.27 ± 7.88	3.56 ± 2.12	$t=1.522$ $gl=11.00$ $p=0.156$

Abreviaturas: TEPT: trastorno por estrés postraumático. † Religiones reportadas: católica, cristiana y creyente no practicante.



eventos armados. A: Antecedente referido de Trastorno depresivo mayor (TDM) a lo largo de la vida en personal naval expuesto a eventos armados ($t=2.168$, $gl=10.66$, $p=0.54$). **B:** Antecedente referido de Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) a lo largo de la vida en personal naval expuestos a eventos armados, observándose una asociación significativa entre mayor puntaje de CAPS-5 y el haber cursado con TAG a lo largo de la vida ($t=3.434$, $gl=19.69$, $p=0.003$). $*p<0.05$

Antecedente de Maltrato en la infancia

Para evaluar el antecedente de Maltrato en la infancia se utilizó el CTQ-SF, como se observa en la tabla 3, la mayoría de los sujetos evaluados mostraron un maltrato clasificado como nada-mínimo tanto en sujetos con diagnóstico de TEPT como con aquellos que no mostraron el diagnóstico -tabla 3-. Basados en estos datos se dicotomizó la variable y se agrupó en nada – mínimo y en leve– extremo.

Al analizar la relación de los distintos tipos de maltrato infantil y la presencia de TEPT, no se encontraron diferencias significativas -tabla 4-.

Tabla 3. Tipos y frecuencia de trauma en la infancia en sujetos expuestos a eventos traumáticos

CTQ-SF	Sujetos expuestos N=27 % (n)	
	Nada – Mínimo	55.6 (15)
Leve – moderado	37.0 (10)	
Moderado – grave	7.4 (2)	
Grave – extremo	0 (0)	

Tabla 4. Tipos y frecuencia de antecedente de maltrato en la infancia reportado por grupos

	Sujetos expuestos a enfrentamientos armados			Estadístico
	TEPT (+) N=11 % (n)	TEPT (-) N=16 % (n)		
CTQ-SF	Nada - Mínimo	22.2 (6)	33.3 (9)	Prueba exacta de Fisher <i>P=1.0</i>
	Leve - Extremo	18.5 (5)	25.9 (7)	
	Subescala			
	Abuso emocional			
	Nada - Mínimo	63.6 (7)	93.8 (15)	Prueba exacta de Fisher <i>p=0.125</i>
	Leve - Extremo	36.4 (4)	6.3 (1)	
	Abuso físico			
	Nada - Mínimo	54.5 (6)	62.5 (10)	Prueba exacta de Fisher <i>P=0.710</i>
	Leve - Extremo	45.5 (5)	37.5 (6)	
	Abuso sexual			
	Nada - Mínimo	81.8 (9)	100 (16)	Prueba exacta de Fisher <i>p=0.157</i>
	Leve - Extremo	18.2 (2)	0 (0)	
	Negligencia emocional			
	Nada - Mínimo	45.5 (5)	62.5 (10)	Prueba exacta de Fisher <i>P=0.452</i>
	Leve - Extremo	54.5 (6)	37.5 (6)	
	Negligencia física			
Nada - Mínimo	45.5 (5)	43.8 (7)	Prueba exacta de Fisher <i>P=1.0</i>	
Leve - Extremo	54.5 (6)	56.6 (9)		

Abreviaturas: CTQ-SF: Cuestionario de trauma en la infancia, versión corta. TEPT: trastorno por estrés posttraumático.

Expresión del receptor de glucocorticoides (GR)

Se compararon las medias de los niveles de expresión de GR para ambos grupos, para el grupo con diagnóstico de TEPT se obtuvo una media de $\bar{x}=0.019 \pm 0.005$ y para el grupo sin el diagnóstico de TEPT de $\bar{x}= 0.20 \pm 0.005$; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio ($t= 0.527$ $gl=12$ $p= 0.61$)

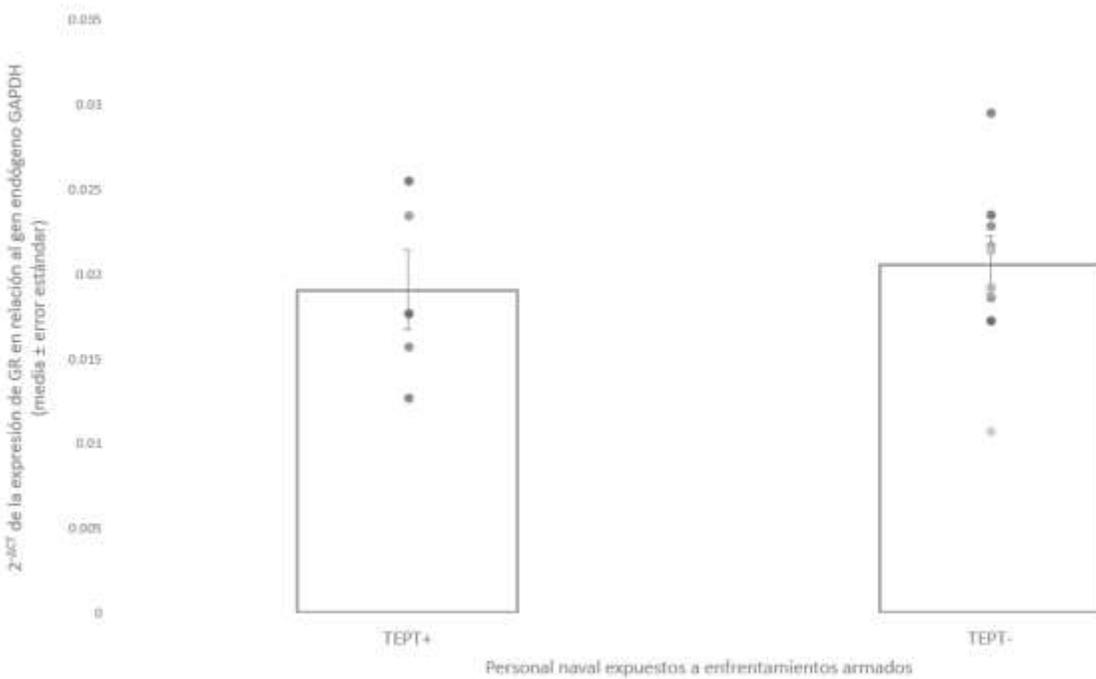


Figura 2.- Gráfica que muestra la expresión de GR en personal naval expuestos a enfrentamientos armados con TEPT en comparación con el grupo sin TEPT. Abreviaturas: TEPT: Trastorno por estrés posttraumático.

Expresión del gen FKBP5

Se compararon las medias de los niveles de expresión de FKBP5 para ambos grupos, para el grupo con diagnóstico de TEPT se obtuvo una media de $\bar{x}=0.067 \pm 0.060$ y para el grupo sin el diagnóstico de TEPT de $\bar{x}= 0.061 \pm 0.015$; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio ($t=0.213$ $gl=4.283$ $p= 0.841$).

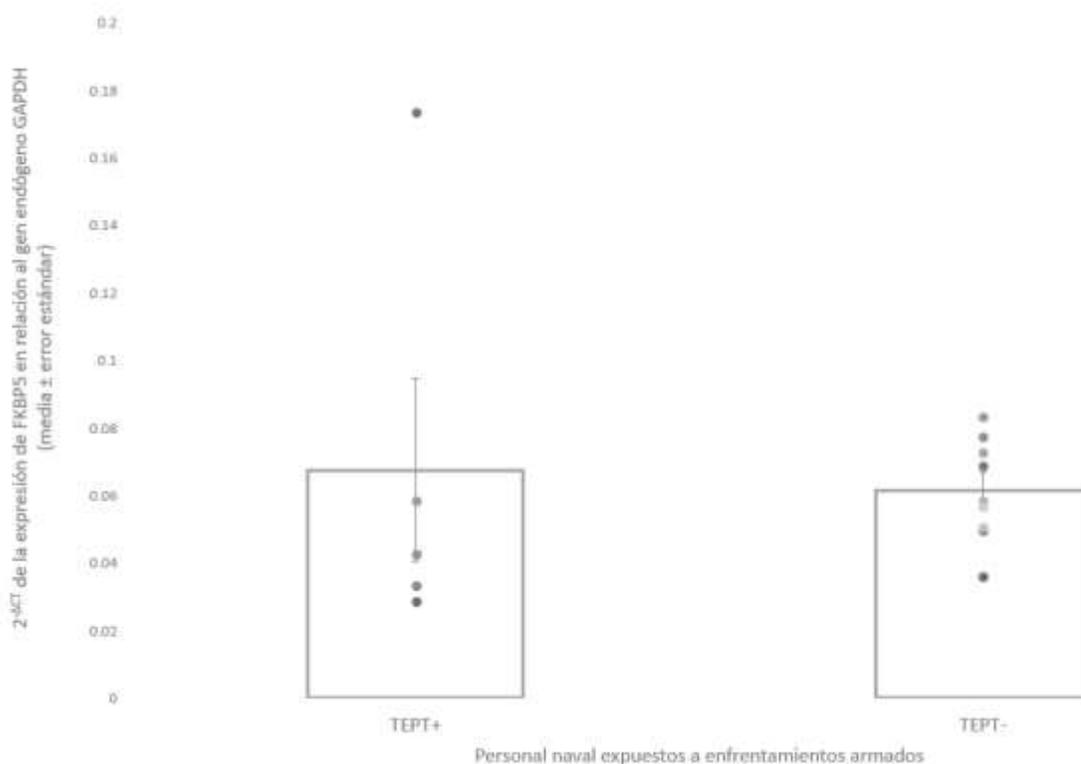


Figura 3.- Gráfica que muestra la expresión de FKBP5 en personal naval expuestos a enfrentamientos armados con TEPT en comparación con el grupo sin TEPT. Abreviaturas: TEPT: Trastorno por estrés postraumático.

Expresión del gen CREB

Se compararon las medias de los niveles de expresión de CREB para ambos grupos, para el grupo con diagnóstico de TEPT se obtuvo una media de $\bar{x}=0.0173 \pm 0.034$ y para el grupo sin el diagnóstico de TEPT de $\bar{x}= 0.020 \pm 0.002$; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio ($t=-1.725$ $gl=12$ $p= 0.110$).

Expresión del gen BDNF

Se compararon las medias de los niveles de expresión de BDNF para ambos grupos, para el grupo con diagnóstico de TEPT se obtuvo una media de $\bar{x}=0.103 + 0.078$ y para el grupo sin el diagnóstico de TEPT de $\bar{x}= 0.667 + 0.730$; encontrándose una asociación estadísticamente significativa en la disminución de expresión de BDNF y los sujetos con TEPT ($t=-2.293$ $gl=8.33$ $p= 0.05$).

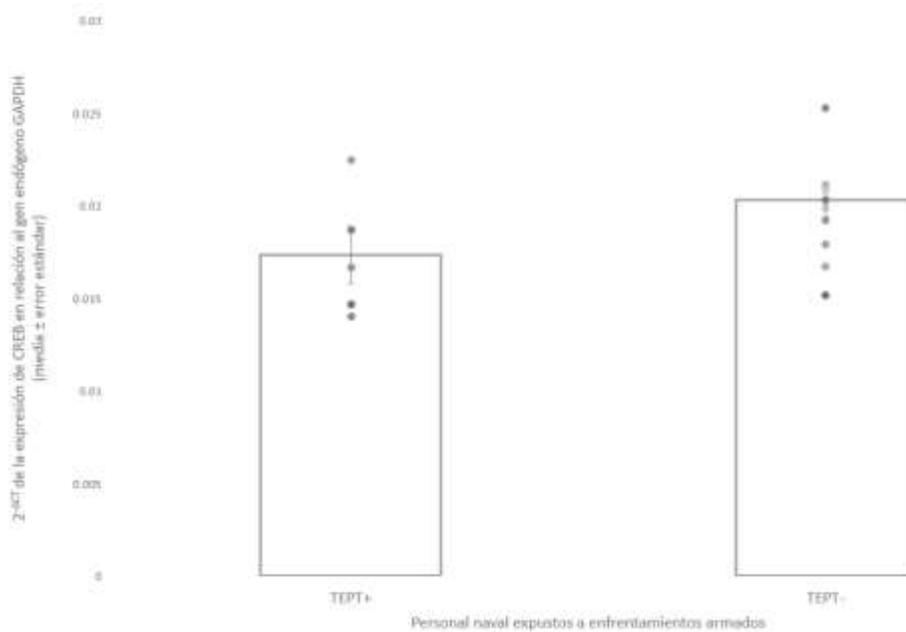


Figura 4.- Gráfica que muestra la expresión de CREB en personal naval expuestos a enfrentamientos armados con TEPT en comparación con el grupo sin TEPT. Abreviaturas: TEPT: Trastorno por estrés postraumático

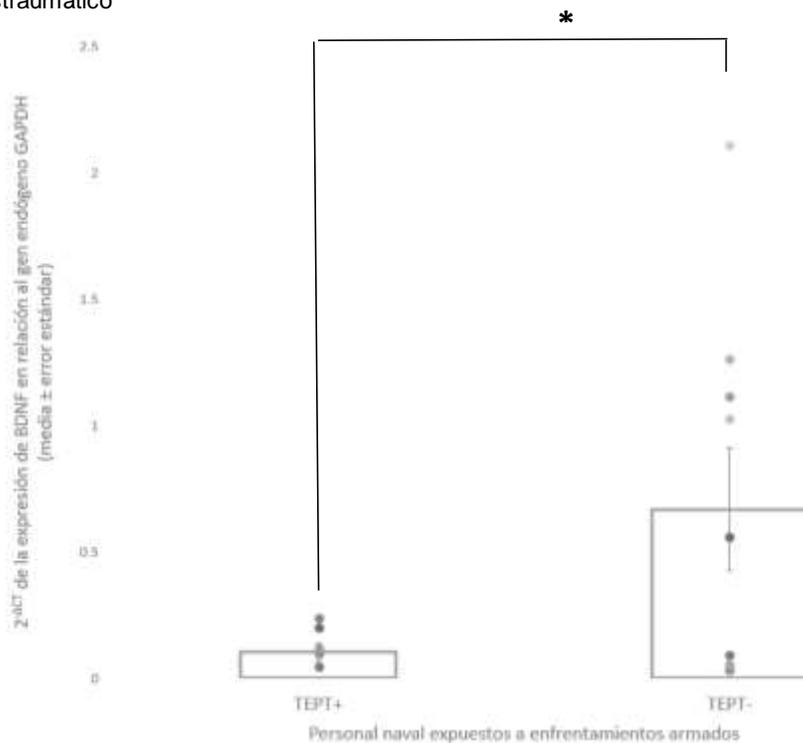


Figura 5.- Gráfica que muestra la expresión de BDNF en sujetos expuestos a operativos de alto impacto con TEPT en comparación con el grupo sin TEPT. Abreviaturas: TEPT: Trastorno por estrés postraumático. * $p < 0.05$.

2.2 DISCUSIÓN

El objetivo de este proyecto de investigación fue determinar si existe una asociación entre la expresión de GR, FKBP5, CREB y BDNF con el diagnóstico de TEPT en personal naval que había sido expuesto a operativos de alto impacto. Asimismo, estudiamos la posible asociación del TEPT con características demográficas, el antecedente de haber cursado con un diagnóstico psiquiátrico a lo largo de la vida y el antecedente de maltrato en la infancia, todos ellos previamente reportados como factores relacionados con el riesgo y la gravedad del TEPT.

Como primer paso para la evaluación de TEPT se aplicó el PCL-5 y el CAPS-5. Como se reporta en la tabla 1, observamos una baja sensibilidad en el PCL-5, que puede deberse a que los participantes pudieran estar minimizando su sintomatología, como se ha reportado previamente en muestras de militares, ya que la presencia de sintomatología psiquiátrica podría implicar afectaciones administrativas y estigma ante sus compañeros (por ejemplo, la preocupación de que los miembros o líderes de la unidad puedan tratarlos diferentes) (Hoge, 2014 ; Jennings, Zinzow, Britt, Cheung y Pury, 2016; Kendall y col.; 2019). Esta minimización de la sintomatología es más evidente en instrumentos de tamizaje auto-aplicables, en comparación con los diagnósticos realizados mediante entrevistas clínicas (Ginzburg, 2010). Lo anterior también podría estar influenciado por la forma en la que recolectamos la muestra en este estudio, que consistió en invitar de forma abierta a personal que ha participado en operativos contra la delincuencia organizada, pertenecientes a la Secretaría de Marina, sin que ellos necesariamente estuvieran buscando asistencia de salud mental, lo que podría incrementar la probabilidad de minimizar su sintomatología. Por lo anterior, basamos el diagnóstico de TEPT solamente en la entrevista semiestructurada CAPS-5, que es el estándar de oro para el diagnóstico de TEPT.

Con respecto a las características sociodemográficas de los participantes, no existieron diferencias significativas entre el grupo con diagnóstico de TEPT y sin TEPT -Tabla 2-; lo que indica que las probables diferencias encontradas no se deben a estas características sociodemográficas.

El TEPT es el trastorno psiquiátrico más prevalente después de experimentar un evento traumático (O'Donnell, 2004; Gould y col.; 2015). Sin embargo, estudios previos encontraron que en sujetos diagnosticados con TEPT, entre el 21% y el 94%, sufren de depresión

(Ginzburg, 2010; Sundquist, 2005; Frayne, 2005 ; Hashemian et al., 2006), el 39–97% sufre ansiedad (Sundquist et al., 2005; Hashemian y col., 2006; Zayfert et al., 2002), y entre el 11% y el 67% respaldan una triple comorbilidad, es decir, tener ansiedad y depresión además del TEPT (Hashemian et al., 2006; Brady y Clary, 2004). Encontramos en cuanto al antecedente de haber cursado con un diagnóstico psiquiátrico a lo largo de la vida, que el 66.6 % de los participantes de este estudio refirió haber recibido el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y el 48.14% trastorno de ansiedad generalizada.

Observamos una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de haber recibido el diagnóstico de TAG a lo largo de la vida y la gravedad de TEPT actual medida por la escala de CAPS-5 (Figura 1). Si bien esta comorbilidad puede explicarse en parte por una gran cantidad de síntomas superpuestos en los dos diagnósticos, también es consistente con modelos teóricos que proponen que tanto los trastornos de ansiedad como el TEPT son parte de un constructo más amplio, en lugar de una entidad diagnóstica distintiva con implicaciones importantes de perfil clínico, deterioro funcional y satisfacción con la vida en comparación con cualquiera de los trastornos por separado (Koenig y col.; 2018; Ginzburg y col.; 2010; Jung; 2004). Los trastornos de ansiedad están asociados con un mayor riesgo de TEPT, mayor deterioro en la calidad de vida y mayor riesgo de suicidio (McNett y col.; 2021), elementos que será importante evaluar en futuros estudios.

Por otro lado, con respecto al antecedente de maltrato infantil, no replicamos una asociación significativa entre los sujetos con diagnóstico de TEPT y el maltrato reportado por el CTQ-SF (Hillis et al., 2017; Martin et al., 2013); esto podría deberse principalmente a un subreporte debido a que utilizamos una medición retrospectiva y auto aplicable, habiendo evidencia de que en este tipo de instrumentos, hasta un tercio de los adultos, no menciona el maltrato que tuvo en la infancia, sobre todo en poblaciones militares (Hard y Rutter, 2004) – Tabla 5-..

Finalmente, con respecto al objetivo principal de este proyecto, comenzamos midiendo la expresión de GR y FKBP5, no observándose diferencias significativas entre el grupo con TEPT y sin TEPT (Figura 2 y 3), resultados que son consistentes con dos estudios previos (Golier y cols.; 2006; Van Zuiden; 2011). Sin embargo, otras investigaciones han encontrado una mayor expresión o una expresión disminuida de estos genes (González-Ramírez et al., 2020; Gola et al., 2014). Estas inconsistencias en los hallazgos podría estar relacionada con variaciones en las características de la muestra, como por ejemplo el tipo

de trauma, gravedad de los síntomas de TEPT, uso de grupos de referencia con o sin antecedentes de trauma y el tiempo transcurrido desde el evento traumático; variable que resulta importante resaltar dado que nuestro grupo de trabajo ha reportado que sólo a pocos meses (1-2) del evento traumático se observa una menor expresión de GR, que no se observa en momentos posteriores (4-6 y 7-9 meses), este estudio fue realizado en sujetos con TEPT posterior al sismo del 2017 en la Ciudad de México (Bermúdez; 2020). Dado que en nuestros grupos de estudio cuentan con una media de 2.81 años desde la última exposición a un evento traumático, lo anterior podría explicar el por qué no encontramos diferencias significativas en la expresión de estos genes en nuestra población.

Con respecto al estudio de expresión de CREB, gen involucrado en diferentes procesos cognitivos como el aprendizaje y modulación de la respuesta al estrés (Martini et al., 2013). Encontramos una tendencia estadística con una menor expresión del transcrito de CREB en el grupo con diagnóstico de TEPT (Figura 4). Sin embargo, será necesario terminar de tipificar toda la muestra colectada para corroborar esta hipótesis. Esta tendencia es concordante con estudios previos que han reportado niveles estadísticamente más bajos de proteína CREB en sujetos con TEPT en comparación con sujetos del grupo control (O'Donovan y col., 2011 y Martini y col.; 2013).

Finalmente, medimos la expresión de la neurotrofina BDNF implicada en la supervivencia neuronal, el crecimiento y la plasticidad sináptica (Chang y col.; 2021). La exposición al estrés crónico puede alterar la expresión de BDNF, que se asocia con cambios en la función del eje HHA y una regulación negativa de la proteína BDNF y la expresión de ARNm en el hipocampo (Almeida y Cols.; 2021). Al analizar los niveles de expresión entre el grupo con TEPT y sin TEPT, se encontró que la expresión de BDNF fue significativamente menor en sujetos con TEPT en comparación con los que no presentaron TEPT (Figura 5). Estos resultados son concordantes con dos estudios previos de expresión (ARNm), el primero en mujeres con antecedente de abuso sexual (Paunero y Cols, 2021) así como en veteranos de guerra (Louge et al., 2015). Estudios previos también han reportado menores niveles de la proteína BDNF en plasma en casos con TEPT (Angelucci et al., 2014; Su et al., 2015; Dell'Osso et al. 2009; Matsuka et al., 2012; Martinotti et al., 2015; Hauck et al., 2010; Zhang L, 2014).

Los disminución de expresión de BDNF y CREB podrían estar asociados con las manifestaciones clínicas de TEPT, en donde se ha reportado un déficit en los procesos de aprendizaje que permitan generar nuevos mecanismos de adaptación ante eventos adversos y el sesgo de memoria, cambios que se han relacionado con una disminución del volumen y la función de hipocampo que se observan en sujetos con TEPT (Zhang et al., 2014). Será necesario realizar estudios longitudinales que nos permitan evaluar las diferencias de expresión en relación a la cercanía del evento traumático.

Hasta nuestro conocimiento, es el primer estudio que analiza la expresión de BDNF en población militar mexicana; es importante considerar ampliar esta investigación a un número mayor de participantes con el fin de confirmar nuestros hallazgos.

A pesar de los avances recientes en el campo, la psiquiatría sigue siendo un campo que carece del desarrollo de biomarcadores confiables para ayudar objetivamente en el diagnóstico y tratamiento de trastornos psiquiátricos, que afectan la vida de millones de personas en todo el mundo (Almeida y col.; 2021). Dada la función de estos genes y sus implicaciones en los procesos neurobiológicos del trauma que ampliamente hemos descrito previamente en este trabajo. Son necesarios más estudios para que podamos proponer a estas moléculas como posibles biomarcadores en el TEPT y la respuesta fisiológica al trauma.

2.2.1 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Los resultados de nuestro estudio, está sujeto a diversa limitaciones y fortalezas que es preciso tener presentes a la hora de generalizar los resultados.

1. Una de las principales limitaciones del estudio es el tamaño de la muestra, a pesar de obtener resultados concordantes con la literatura, nuestra muestra de participantes es modesta por lo que será necesario replicar nuestro estudio con mayor número de participantes para corroborar nuestros resultados.
2. Nuestro grupo de estudio no incluyó mujeres, por lo que se requerirán estudios adicionales que incluyan ambos sexos, para permitirnos analizar las diferencias de expresión de los genes estudiados con base en esta variable.
3. Nuestros resultados están limitados a una población particular, con un entrenamiento físico y psicológico específico por lo que la generalización a otras poblaciones puede ser problemática, debiendo tomar en cuenta que los marcadores de estrés en este tipo de población se han reportado inferiores en comparación a los de la población en general.
4. Como principal fortaleza, fue que se realizaron comparaciones entre un grupo de TEPT y sin TEPT, ambos con antecedente de haber sido expuestos a eventos traumáticos, lo que permitió evaluar que las diferencias de expresión observadas no se debieron propiamente a la exposición del evento traumático.
5. Hasta nuestro conocimiento, es el primer estudio que realiza estudios de expresión de GR, FKBP5, CREB Y BDNF en conjunto en población militar mexicana, lo que también consideramos una gran fortaleza

2.2.2 CONCLUSIONES

1. Hallamos una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de haber recibido el diagnóstico de TAG a lo largo de la vida y la gravedad de TEPT, evaluada mediante la entrevista semiestructurada CAPS-5.
2. No encontramos una asociación significativa entre los sujetos con diagnóstico de TEPT y el maltrato reportado por el CTQ-SF.
3. No se reportaron diferencias significativas en la expresión de GR y FKBP5 en ambos grupos de estudio.
4. Observamos niveles menores de expresión de BDNF en individuos con TEPT al compararse con un grupo de referencia sin TEPT y encontramos una tendencia de una menor expresión de CREB en el grupo con diagnóstico de TEPT.

3.1 ANEXO A

Lista de verificación de TEPT para el DSM-5 (PCL-5)

Instrucciones: A continuación se enlistan problemas que las personas pueden tener en respuesta a una experiencia muy estresante. Por favor, lea cuidadosamente cada problema y luego marque uno de los números de la derecha para indicar qué tanto le ha afectado cada uno en el último mes.

En el último mes, ¿qué tan afectado estuvo por:	Nada	Poco	Moderadamente	Bastante	Extremadamente
1. Recuerdos repetitivos, angustiantes y no deseados de la experiencia estresante	0	1	2	3	4
2. Sueños repetitivos y angustiantes de la experiencia estresante	0	1	2	3	4
3. Sentir o actuar repentinamente como si la experiencia estresante estuviera sucediendo de nuevo (como si realmente estuviera ahí reviviéndola)	0	1	2	3	4
4. Sentirse muy alterado cuando algo le recordó la experiencia estresante	0	1	2	3	4
5. Tener reacciones físicas intensas cuando algo le recordó la experiencia estresante (por ejemplo palpitaciones, dificultad para respirar, sudoración)	0	1	2	3	4
6. Evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos relacionados con la experiencia estresante	0	1	2	3	4
7. Evitar recordatorios externos de la experiencia estresante (por ejemplo personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos o situaciones)	0	1	2	3	4
8. Dificultades para recordar partes importantes de la experiencia estresante	0	1	2	3	4
9. Tener intensas creencias negativas sobre usted, otras personas o el mundo (por ejemplo tener pensamientos como: soy malo, hay algo muy mal conmigo, nadie puede ser confiable, el mundo es completamente peligroso)	0	1	2	3	4
10. Culparse a sí mismo o a otra persona por la experiencia estresante o por lo que sucedió después de ella	0	1	2	3	4
11. Tener intensos sentimientos negativos como miedo, horror, ira, culpa o vergüenza	0	1	2	3	4
12. Pérdida de interés en las actividades que solía disfrutar	0	1	2	3	4
13. Sentirse distante o desapegado de otras personas	0	1	2	3	4
14. Dificultades para experimentar sentimientos positivos (por ejemplo ser incapaz de sentir felicidad o tener sentimientos de amor por las personas cercanas a usted)	0	1	2	3	4
15. Comportarse irritable, con arranques de ira o agresividad	0	1	2	3	4
16. Tomar demasiados riesgos o hacer cosas que podrían	0	1	2	3	4

causarle daño					
17. Estar "hiperalerta" o vigilante o en guardia	0	1	2	3	4
18. Sentirse sobresaltado o fácilmente asustado	0	1	2	3	4
19. Tener dificultades para concentrarse	0	1	2	3	4
20. Dificultades para iniciar o mantener el sueño	0	1	2	3	4

3.2 ANEXO B

CTQ-SF

Marca que tan frecuente se presentaba las siguientes situaciones cuando eras niño o adolescente. No hay respuestas buenas o malas. Gracias

Quando yo era niño/chico:	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1. Pasaba hambre al no haber q comer					
2. Sabía que había alguien que me cuidaba y protegía.					
3. En mi familia me decían estúpido, flojo o feo.					
4. Mis papás estaban tan borrachos que no podían hacerse cargo de la familia.					
5. En mi familia había alguien que me hacía sentir importante o especial.					
6. Tenía que usar ropa sucia.					
7. Me sentía querido.					
8. Pensaba que mis padres deseaban que yo no hubiera nacido.					
9. En mi familia me pegaban tan fuerte que tuve que ir al doctor o al hospital.					
10. Hubiera querido cambiar algo en mi familia.					
11. En mi familia me pegaban tan fuerte que hasta me dejaban marca y/o moretones.					
12. Me castigaban con un cinturón, tabla, cable o algún otro objeto duro.					
13. Los miembros de mi familia veían el uno por el otro.					
14. En mi familia me insultaban o me decían cosas hirientes.					
15. Creo que abusaron físicamente de mí.					
16. Tuve una infancia perfecta.					
17. Me pegaban o golpeaban tan feo que lo llevo a notar algún maestro, vecino o doctor.					
18. Sentía que alguien en mi familia me odiaba.					
19. Los miembros de mi familia eran unidos.					
20. Alguien trato de tocarme o hizo que lo tocará de una forma sexual					

21. Alguien me amenazó con hacerme daño o decir mentiras de mí si yo no hacía algo sexual con ellos.					
22. Tuve la mejor familia del mundo.					
23. Alguien trato de obligarme a hacer o ver actos sexuales.					
24. Alguien me toco o me ataco sexualmente					
25. Creo que abusaron emocionalmente de mí.					
26. Había alguien que me llevaba al doctor si era necesario.					
27. Creo que abusaron sexualmente de mí.					
28. Mi familia fue una fuente de apoyo y fortaleza.					

3.3 Anexo C

Escala de TEPT administrada por un clínico (CAPS-5)

ESCALA DE TEPT ADMINISTRADA POR EL CLÍNICO PARA EL DSM-5

VERSIÓN MES PASADO

**National Center for PTSD
CLINICIAN-ADMINISTERED PTSD SCALE FOR DSM-5
PAST MONTH VERSION**

Nombre: _____ Registro: _____

Entrevistador: _____ Fecha: _____

Estudio: _____

Frank W. Weathers, Dudley D. Blake, Paula P. Schnurr,
Danny G. Kaloupek, Brian P. Marx, & Terence M. Keane
National Center for Posttraumatic Stress Disorder
May 1, 2015

TRADUCCIÓN:

Ilyamín Merlín García.
Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"

Criterio A: Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las siguientes formas:

1. Experimentar directamente el (los) evento(s) traumático(s).
2. Presenciar, en persona, el (los) evento(s) ocurrido(s) a otros.
3. Saber que el (los) evento(s) traumático(s) ocurrió a un familiar o amigo cercano. En los casos de muerte o amenaza de muerte de un miembro de la familia o amigo, el (los) evento(s) debe(n) haber sido violento(s) o accidental(es).
4. Experimentar una exposición repetida o extrema a detalles aversivos del evento(s) traumático(s) (por ejemplo, personal de primera respuesta que recolecta restos humanos, agentes de policía expuestos repetidamente a detalles de abuso infantil). *Nota: El Criterio A4 no se aplica a la exposición a través de medios electrónicos, televisión, películas o imágenes, a menos que esta exposición está relacionada con el trabajo.*

[Administrar la Lista de Verificación de Eventos de Vida u otro tamizaje estructurado de trauma]

Le preguntaré sobre el cuestionario de experiencias estresantes que completó. Primero le pediré que me cuente un poco sobre el evento que dijo que era el peor para usted. Luego le preguntaré cómo ese evento puede haberlo afectado durante el mes pasado. En general, no necesito mucha información, solo lo suficiente para que yo pueda entender cualquier problema que usted pueda haber tenido. Por favor, avíseme si se siente alterado mientras revisamos las preguntas para que podamos ir más lento y hablar sobre ello. Además, avíseme si tiene alguna pregunta o no entiende algo. ¿Tiene alguna pregunta antes de comenzar?

El evento que dijo que fue el peor fue (EVENTO). Lo que me gustaría que hiciera es describir brevemente lo que sucedió.

Evento índice (especificar):

<p>¿Qué pasó? (¿Cuántos años tenía? ¿Cómo esto involucrado? ¿Quién más estuvo involucrado? ¿Hubo alguien seriamente herido o fallecido? ¿Estaba en peligro la vida de alguien? ¿Cuántas veces sucedió esto?)</p>	<p><i>Tipo de exposición:</i> Experimentado ___ Testigo ___ Aprendí sobre ___</p> <p>Expuesto a detalles aversivos___ <i>Amenaza de vida? NO SÍ [propia ___ a otros___]</i> <i>¿Lesiones graves? NO SÍ [propia ___ a otros___]</i> <i>¿Violencia sexual? NO SÍ [propia ___ a otros___]</i></p> <p><i>¿Se cumple el Criterio A? NO</i> PROBABLE SÍ</p>
---	--

Para el resto de la entrevista, quiero que tenga presente (EVENTO) cuando le pregunte sobre los diferentes problemas que le puede haber causado. Es posible que haya tenido algunos de estos problemas anteriormente, pero para esta entrevista nos enfocaremos en el mes pasado. Para cada problema, le preguntaré si lo ha tenido el último mes y, de ser así, con qué frecuencia y cuánto le afectó.

Criterio B: Presencia de uno (o más) de los siguientes síntomas de intrusión asociados con el (los) evento(s) traumático(s), que comienza(n) después del (los) evento(s) traumático(s):

1. (B1) Recuerdos angustiantes recurrentes, involuntarios e intrusivos de el (los) evento(s) traumático(s). Nota: En niños mayores de 6 años, puede ocurrir un juego repetitivo en el que se expresan temas o aspectos de el (los) evento(s) traumático(s).

<p>En el último mes, ¿ha tenido <u>recuerdos no deseados</u> de (EVENTO) mientras estaba despierto(a), sin considerar los sueños? [Calificar 0=Ausente, si exclusivamente durante sueños]</p> <p>¿Cómo es que comienza a recordar (EVENTO)? [Si no está claro:] (¿Estos recuerdos son no deseados o está pensando en [EVENTO] a propósito?) [Calificar 0=Ausente, a menos que se perciba como involuntario e intrusivo].</p> <p>¿Cuánto le afectan estos recuerdos?</p> <p>¿Es capaz de sacarlos de su mente y pensar en otra cosa? [Si no está claro:] (En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo es?)</p> <p>Circule: Angustia = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Con qué frecuencia ha tenido estos recuerdos en el último mes? # de veces _____</p> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de la angustia Moderado = al menos 2 X mes / angustia claramente presente, algunas dificultades para descartar los recuerdos Grave = al menos 2 X semana / angustia pronunciada, dificultad considerable para descartar los recuerdos</p>	<p><i>0 Ausente</i></p> <p><i>1 Leve / subumbral</i></p> <p><i>2 Moderado / umbral</i></p> <p><i>3 Grave / notablemente elevado</i></p> <p><i>4 Extremo / incapacitante</i></p>
---	---

2. (B2) Sueños perturbadores recurrentes en los que el contenido y / o el efecto del sueño están relacionados con el (los) evento(s). Nota: En los niños, puede haber sueños aterradores sin contenido reconocible.

<p>En el último mes, ¿ha tenido algún sueño desagradable sobre (EVENTO)?</p>	<p><i>0 Ausente</i></p>
<p>Describe un sueño típico. (¿Qué es lo que pasa?)</p>	<p><i>1 Leve / subumbral</i></p>
<p>[Si no está claro:] (¿Lo (la) despiertan?)</p>	<p><i>2 Moderado / umbral</i></p>
<p>[En caso afirmativo:] (¿Qué experimenta cuando lo (la) despiertan?)</p>	<p><i>3 Grave / notablemente elevado</i></p>
<p>(¿Cuánto tiempo tarda en volver a dormirse?)</p>	<p><i>4 Extremo / incapacitante</i></p>
<p>[Si refiere no volver a dormirse:] (¿Cuánto sueño pierde?)</p>	<p></p>
<p>¿Cuánto le afectan estos sueños?</p>	<p></p>
<p>Círcule: Angustia = Extrema Mínima Claramente presente Pronunciada</p>	<p></p>
<p>¿Con qué frecuencia ha tenido estos sueños en el último mes?</p>	<p></p>
<p># de veces _____</p>	<p></p>
<p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de la angustia</p>	<p></p>
<p>Moderado = al menos 2 X mes / angustia claramente presente, menos de 1 hora de pérdida de sueño</p>	<p></p>
<p>Grave = al menos 2 X semana / angustia pronunciada, más de 1 hora de pérdida de sueño</p>	<p></p>

3. (B3) Reacciones disociativas (p. Ej., Flashbacks) en las que el individuo siente o actúa como si los eventos traumáticos fueran recurrentes. (Tales reacciones pueden ocurrir en un continuo, siendo la expresión más extrema la pérdida total de la conciencia del entorno presente). Nota: En los niños, puede aparecer una recreación específica del trauma en el juego.

<p>En el último mes, ¿ha habido ocasiones en <u>que de repente actuó o sintió como si (EVENTO)</u> estuviera realmente sucediendo de nuevo?</p> <p>[Si no está claro:] (Esto es diferente a pensar o soñar con eso -ahora estoy preguntando sobre los flashbacks, cuando sientes que en realidad estás de nuevo en el momento de [EVENT], reviviéndolo de verdad).</p> <p>¿Qué tanto parece como si (EVENTO) estuviera sucediendo de nuevo? (¿Se confunde acerca de dónde está en realidad?)</p> <p>¿Qué hace mientras esto sucede? (¿Otras personas notan su comportamiento? ¿Qué dicen?) ¿Cuánto dura?</p> <p>Circule: Disociación = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Con qué frecuencia ha sucedido esto el último mes? # de veces</p> <hr/> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de disociación Moderado = al menos 2 X mes / calidad disociativa claramente presente, puede retener cierta conciencia del entorno pero revive el evento de una manera claramente distinta de pensamientos y recuerdos Grave = al menos 2 veces por semana / calidad disociativa pronunciada, refiere revivir intensamente, por ejemplo, con imágenes, sonidos, olores</p>	<p><i>0 Ausente</i></p> <p><i>1 Leve / subumbral</i></p> <p><i>2 Moderado / umbral</i></p> <p><i>3 Grave / notablemente elevado</i></p> <p><i>4 Extremo / incapacitante</i></p>
--	---

4. (B4) Malestar psicológico intenso o prolongado ante la exposición a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto de el (los) evento(s) traumático(s).

<p>En el último mes, ¿se ha sentido emocionalmente alterado(a) cuando algo le recordaba (EVENTO)?</p> <p>¿Qué tipo de recordatorios le hacen alterarse?</p> <p>¿Cuánto le alteran estos recordatorios?</p> <p>¿Eres capaz de calmarse cuando esto sucede? (¿Cuánto tiempo se tarda?) [Si no está claro:] (En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo es?)</p> <p>Circule: Malestar = Mínimo Claramente presente Pronunciado Extremo</p> <p>¿Con qué frecuencia ha sucedido esto el último mes? # de veces _____</p> <hr/> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de malestar Moderado = al menos 2 X mes / malestar claramente presente, algunas dificultades para recuperarse Grave = al menos 2 semanas X / malestar pronunciado, dificultad considerable para recuperarse</p>	<p><i>0 Ausente</i></p> <p><i>1 Leve / subumbral</i></p> <p><i>2 Moderado / umbral</i></p> <p><i>3 Grave / notablemente elevado</i></p> <p><i>4 Extremo / incapacitante</i></p>
---	---

Criterio C: Evitación persistente de estímulos asociados con el (los) evento (s) traumático (s), que comienza después del (los) evento (s) traumático (s), como se manifiesta por uno

5. (B5) Reacciones fisiológicas intensas a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto de el (los) evento(s) traumático(s).

<p>En el último mes, ¿ha tenido alguna reacción física cuando algo le recordó (EVENTO)?</p>	<p>0 Ausente</p>
<p>¿Me puede dar algunos ejemplos? (¿Se acelera su corazón o cambia su respiración? ¿Suda o se siente muy tenso(a) o tembloroso(a)?)</p>	<p>1 Leve / subumbral</p>
<p>¿Qué tipo de recordatorios desencadenan estas reacciones?</p>	<p>2 Moderado / umbral</p>
<p>¿Cuánto tiempo le lleva recuperarse?</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p>
<p>Circule: Reactividad fisiológica = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p>	
<p>¿Con qué frecuencia ha sucedido esto el último mes? # de veces _____</p>	<p>4 Extremo /</p>
<p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de activación fisiológica Moderado = al menos 2 X mes / reactividad claramente presente, algunas dificultades para recuperarse Grave = al menos</p>	<p>incapacitante</p>

6. (C1) Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiantes o estrechamente relacionados con el (los) evento(s) traumático(s).

<p>En el último mes, ¿ha tratado de evitar pensamientos o sentimientos sobre (EVENTO)?</p> <p>¿Qué tipo de pensamientos o sentimientos evita?</p> <p>¿Qué tanto trata de evitar estos pensamientos o sentimientos? (¿Qué tipo de cosas hace?)</p> <p>[Si no está claro:] (En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo serían las cosas si no tuviera que evitar estos pensamientos o sentimientos?)</p> <p>Circule: Evitación = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Con qué frecuencia en el último mes? # de veces _____</p> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de evitación Moderado = al menos 2 X mes / evitación claramente presente Grave = al menos 2 semanas X / evitación pronunciada</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
--	--

7. (C2) Evitación o esfuerzos para evitar recordatorios externos (personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despiertan recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos o estrechamente relacionados con el (los) evento(s) traumático(s).

<p>En el último mes, ¿ha tratado de evitar cosas que le recuerdan (EVENTO), como ciertas personas, lugares o situaciones?</p> <p>¿Qué tipo de cosas evita?</p> <p>¿Cuánto esfuerzo hace para evitar estos recordatorios? (¿Tiene que hacer un plan o cambiar sus actividades para evitarlos?)</p> <p>[Si no está claro:] (En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo serían las cosas si no tuviera que evitar estos recordatorios?)</p> <p>Circule: Evitación = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Con qué frecuencia en el último mes? # de veces _____</p> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de evitación Moderado = al menos 2 X mes / evitación claramente presente Grave = al menos 2 X semana / evitación pronunciada</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
---	--

Criterio D: Alteraciones negativas cognitivas y en el estado de ánimo asociadas con el (los) evento(s) traumático(s), que comienzan o empeoran después de el (los) evento(s) traumático(s), como lo manifiestan dos (o más) de los siguientes:

8. (D1) Incapacidad para recordar un aspecto importante de el (los) evento(s) traumático(s) (característicamente debido a amnesia disociativa y no a otros factores tales como lesiones en la cabeza, alcohol o drogas).

<p>En el último mes, ¿ha tenido dificultades para recordar algunas partes importantes de (EVENTO)? (<i>¿Siente que hay lagunas en su memoria sobre [EVENTO]?</i>)</p>	<p>0 Ausente 1 Leve / subumbral</p>
<p>¿Qué partes ha tenido dificultad para recordar?</p>	
<p>¿Considera que debería poder recordar estas cosas?</p>	<p>2 Moderado / umbral</p>
<p>[Si no está claro:] (<i>¿Por qué cree que no puede? ¿Se lastimó la cabeza durante [EVENTO]? ¿Se quedó inconsciente? ¿Estaba intoxicado por alcohol o drogas?</i>) [Calificar 0 = Ausente, si se debe a la una lesión en la cabeza o a la pérdida de conocimiento o intoxicación durante el evento]</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p>
<p>[Si aún no está claro:] (<i>¿Esto es simplemente por un olvido normal? ¿O cree que lo ha bloqueado porque sería demasiado doloroso recordarlo?</i>) [Calificar 0 = Ausente, si solo se debe a un olvido normal]</p>	<p>4 Extremo / incapacitante</p>
<p>Circule: Dificultad para recordar = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p>	
<p>En el último mes, ¿cuántas de las partes importantes de (EVENTO) le costó recordar? (<i>¿Qué partes todavía recuerda?</i>) # de aspectos importantes _____ ¿Podría recordar estas cosas si lo intentara?</p>	
<p>Dimensiones clave de calificación = cantidad de evento no recordado / intensidad de incapacidad para recordar Moderado = al menos un aspecto / dificultad importante para recordar claramente presente, algunos recuerdos posibles con esfuerzo Grave = varios aspectos importantes / dificultad pronunciada para recordar, poco recuerdo incluso con esfuerzo</p>	

9. (D2) Creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas sobre uno mismo, los demás o el mundo (por ejemplo, "estoy mal", "no puedo confiar en nadie", "el mundo es completamente peligroso", "tengo los nervios destrozados").

<p>En el último mes, ¿ha tenido intensas creencias negativas sobre usted, otras personas o el mundo?</p>	<p>0 Ausente 1 Leve / subumbral</p>
<p>¿Me puede dar algunos ejemplos? (<i>¿Qué hay sobre creer en cosas como "estoy mal", "hay algo realmente mal conmigo", "nadie es confiable", "el mundo es completamente peligroso"?</i>)</p>	
<p>¿Qué tan fuertes son estas creencias? (<i>¿Qué tan convencido está de que estas creencias son realmente ciertas? ¿Puede ver otras formas de pensar al respecto?</i>)</p>	<p>2 Moderado / umbral</p>
<p>Circule: Convicción = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p>
<p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje?</p>	

<p>% de tiempo _____</p> <p>¿Empezaron o empeoraron estas creencias después de (EVENTO)? (<i>¿Crée que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?</i>)</p> <p>Círculo: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad de las creencias Moderado = algunas veces (20-30%) / expectativas negativas exageradas claramente presentes, algunas dificultades para considerar creencias más realistas Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / pronunciadas expectativas negativas exageradas, dificultad importante para considerar creencias más realistas</p>	<p>4 Extremo / incapacitante</p>
--	---

10. (D3) Cogniciones persistentes y distorsionadas sobre la causa o consecuencias el (los) evento(s) traumático(s) que llevan al individuo a culparse a sí mismo o a los demás.

<p>En el último mes, ¿se ha culpado por (EVENTO) o lo que sucedió como resultado de ello? Cuénteme más sobre eso. (<i>¿En qué sentido se ve como causante de [EVENTO]? ¿Es por algo que hizo? ¿O algo que cree que debería haber hecho pero no lo hizo? ¿Es por algo sobre usted en general?</i>)</p> <p>¿Qué hay sobre culpar a otra persona por (EVENTO) o lo que sucedió como resultado de ello? Cuénteme más sobre eso. (<i>¿En qué sentido ve a [OTROS] como causante(s) de [EVENTO]? ¿Es por algo que hicieron o por algo que cree que deberían haber hecho pero no hicieron?</i>)</p> <p>¿Qué tanto se culpa (A USTED MISMO O A OTROS)?</p> <p>¿Qué tan convencido está de que [USTED U OTROS] son realmente culpables de lo que sucedió? (<i>¿Otras personas están de acuerdo con usted? ¿Puede ver otras formas de pensar al respecto?</i>)</p> <p>[Calificar 0 = Ausente, si solo culpa al perpetrador, es decir, alguien que deliberadamente causó el evento y daño intencionado]</p> <p>Círculo: Convicción = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje?</p> <p>% de tiempo _____</p> <hr/> <p>Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad de la culpa Moderado = algunas veces (20-30%) / culpa distorsionada claramente presente, algunas dificultades para considerar creencias más realistas Grave = gran parte del tiempo (50-</p>	<p>0 Ausente 1 Leve / subumbral 2 Moderado / umbral 3 Grave / notablemente elevado 4 Extremo / incapacitante</p>
---	---

11. (D4) Estado emocional negativo persistente (por ejemplo, miedo, horror, enojo, culpa o vergüenza).

<p>En el último mes, ¿ha tenido fuertes sentimientos negativos tales como miedo, horror, enojo, culpa o vergüenza?</p> <p>¿Me puede dar algunos ejemplos? (<i>¿Qué sentimientos negativos experimenta?</i>)</p>	<p>0 Ausente</p>
---	------------------

<p>¿Qué tan fuertes son estos sentimientos negativos?</p>	<p>1 Leve / subumbral</p>
<p>¿Qué tan bien puede manejarlos? [Si no está claro:] (En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo es?)</p>	<p>2 Moderado / umbral</p>
<p>Circule: Emociones negativas = Mínimas Claramente presentes Pronunciadas Extremas</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p>
<p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje? % de tiempo _____</p>	<p>4 Extremo /</p>
<p>¿Estos sentimientos negativos comenzaron o empeoraron después de (EVENTO)? (¿Crée que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?)</p>	<p>incapacitante</p>
<p>Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p>	
<p>Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad de las emociones negativas</p>	
<p>Moderado = algunas veces (20-30%) / emociones negativas claramente presentes, algunas dificultades para manejarlas</p>	
<p>Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / emociones negativas pronunciadas, dificultad considerable para manejarlas</p>	

12. (D5) Marcada disminución en el interés o participación en actividades significativas.

<p>En el último mes, ¿le han interesado menos las actividades que solía disfrutar?</p>	<p>0 Ausente</p>
<p>¿En qué tipo de cosas ha perdido interés o no hace tanto como solía hacerlo? (¿Algo más?)</p>	<p>1 Leve / subumbral</p>
<p>¿Porqué es eso? [Calificar 0 = Ausente, si la disminución de la participación se debe a falta de oportunidad, a incapacidad física o al cambio apropiado en el desarrollo de actividades preferidas]</p>	<p>2 Moderado / umbral</p>
<p>¿Qué tan fuerte es su pérdida de interés? (¿Seguiría disfrutando de [ACTIVIDADES] una vez que haya empezado?)</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p>
<p>Circule: Pérdida de interés = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p>	<p>4 Extremo /</p>
<p>En general, en el último mes, ¿en cuántas de sus actividades habituales ha estado menos interesado, en porcentaje? % de actividades _____</p>	<p>incapacitante</p>
<p>¿Qué tipo de cosas todavía disfrutas hacer?</p>	
<p>¿Esta pérdida de interés comenzó o empeoró después de (EVENTO)? (¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es?)</p>	
<p>Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p>	

<p>Dimensiones clave de calificación = porcentaje de actividades afectadas / intensidad de la pérdida de interés</p> <p>Moderado = algunas actividades (20-30%) / pérdida de interés claramente presente, pero aún tiene cierto disfrute de actividades</p> <p>Grave = muchas</p>	
--	--

13. (D6) Sentimientos de desapego o distanciamiento de los demás.

<p>En el último mes, ¿se sintió distante o desapegado(a) de otras personas?</p> <p>Cuéntame más sobre eso.</p> <p>¿Qué tan fuertes son sus sentimientos de estar distante o desapegado(a) de los demás? (<i>¿Con quién se siente más cercano(a)? ¿Con cuántas personas se siente cómodo(a) hablando sobre cosas personales?</i>)</p> <p>Circule: Desapego o distanciamiento = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje? % de tiempo _____</p> <p>¿Esta sensación de estar distante o desapegado(a) comenzó o empeoró después (EVENTO)? (<i>¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es?</i>) Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>Dimensiones clave de clasificación = frecuencia / intensidad de desapego o alejamiento</p> <p>Moderado = parte del tiempo (20-30%) / sentimientos de desapego claramente presentes pero aún siente una conexión interpersonal</p> <p>Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / sentimientos pronunciados de desapego o distanciamiento de la mayoría de personas, puede sentirse cerca de una o dos personas</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
---	--

14. (D7) Incapacidad persistente para experimentar emociones positivas (por ejemplo, incapacidad para experimentar felicidad, satisfacción o sentimientos de amor).

<p>En el último mes, ¿ha habido ocasiones en las que tuvo dificultad para experimentar sentimientos positivos como amor o felicidad?</p> <p>Cuéntame más sobre eso. (<i>¿Qué sentimientos son difíciles de experimentar?</i>)</p> <p>¿Cuánta dificultad tiene para experimentar sentimientos positivos? (<i>¿Todavía puede experimentar algún sentimiento positivo?</i>)</p> <p>Circule: Reducción de emociones positivas = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje? % de tiempo _____</p> <p>¿Este problema para experimentar sentimientos positivos comenzó o empeoró después (EVENTO)? (<i>¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es?</i>) Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo /</p>
---	--

Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad de reducción en emociones positivas Moderado = parte del tiempo (20-30%) / reducción de la experiencia emocional positiva claramente presente, pero aún capaz de experimentar algunas emociones positivas Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / reducción pronunciada de la experiencia en todo el rango de emociones positivas	incapacitante
---	---------------

Criterio E: alteraciones marcadas en la excitación y la reactividad asociadas con el (los) evento(s) traumático(s), que comienzan o empeoran después de que ocurrieron los eventos traumáticos, como lo manifiestan dos (o más) de los siguientes:

15. (E1) Comportamiento irritable y arrebatos de ira (con poca o ninguna provocación) característicamente expresados como agresión verbal o física hacia personas u objetos.

En el último mes, ¿hubo momentos en los que se sintió especialmente irritable o enojado y lo manifestó en su comportamiento? ¿Me puede dar algunos ejemplos? (¿Cómo lo manifiesta? ¿Levanta la voz o grita? ¿Lanza o golpea cosas? ¿Empuja o golpea a otras personas?) Círculo: Agresión = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema ¿Con qué frecuencia en el último mes? # de veces _____ ¿Este comportamiento comenzó o empeoró después de (EVENTO)? (¿Cree que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es eso?) Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable <hr/> Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad del comportamiento agresivo Moderado = al menos 2 X mes / agresión claramente presente, principalmente verbal Grave = al menos 2 X semana / agresión pronunciada, al menos alguna agresión física	0 Ausente 1 Leve / subumbral 2 Moderado / umbral 3 Grave / notablemente elevado 4 Extremo / incapacitante
--	---

16. (E2) Comportamiento imprudente o autodestructivo.

En el último mes, ¿ha habido ocasiones en las que corría más riesgos o hacía cosas que podrían haberle causado daño? ¿Me puede dar algunos ejemplos? ¿Cuánto de riesgo tomaba? (¿Qué tan peligrosos son estos comportamientos? ¿Fue herido o dañado de alguna manera?) Circule: Riesgo = Mínimo Claramente presente Pronunciado Extremo ¿Con qué frecuencia ha tomado este tipo de riesgos en el último mes? # de veces _____ ¿Este comportamiento comenzó o empeoró después de (EVENTO)? (¿Cree que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es?) Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable	0 Ausente 1 Leve / subumbral 2 Moderado / umbral 3 Grave / notablemente elevado 4 Extremo / incapacitante
--	---

<p>Dimensiones clave de calificación = frecuencia / grado de riesgo Moderado = al menos 2 X mes / riesgo claramente presente, puede haber sido dañado Grave = al menos 2 semanas X / riesgo pronunciado, daño real o alta probabilidad de daño</p>	incapacitante
---	---------------

17. (E3) Hipervigilancia.

<p>En el último mes, ¿estuvo usted especialmente alerta o vigilante, incluso cuando no existía una amenaza o peligro específico? (¿Se ha sentido como si tuviera que estar en guardia?)</p> <p>¿Me puede dar algunos ejemplos? (¿Qué tipo de cosas hace cuando está alerta o vigilante?)</p> <p>[Si no está claro:] (¿Qué lo (la) hace reaccionar de esta manera? ¿Siente que está en peligro o amenazado(a) de alguna manera? ¿Se siente así más que la mayoría de la gente en la misma situación?)</p> <p>Círculo: Hipervigilancia = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje? % de tiempo _____</p> <p>¿Empezó a estar especialmente alerta o vigilante o empeoró después de (EVENTO)? (¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es?) Círculo: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de la hipervigilancia Moderado = parte del tiempo (20-30%) / hipervigilancia claramente presente, por ejemplo, vigilante en público, mayor conciencia de amenaza Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / hipervigilancia pronunciada, por ejemplo, explora el entorno en busca de peligro, puede tener rituales de seguridad, preocupación exagerada por la seguridad de uno mismo / la familia / el hogar</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo /</p> <p>incapacitante</p>
--	---

18. (E4) Respuesta exagerada de sobresalto.

<p>En el último mes, ¿ha tenido alguna reacción de sobresalto?</p> <p>¿Qué tipo de cosas te hicieron sobresaltarse?</p> <p>¿Qué tan fuertes son estas reacciones de sobresalto? (¿Qué tan fuertes son comparadas con la respuesta de la mayoría de la gente? ¿Hace algo que otras personas notarían?)</p> <p>¿Cuánto tiempo le lleva recuperarse?</p> <p>Círculo: Sobresalto = Mínimo Claramente presente Pronunciado Extremo</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p>
---	---

<p>¿Con qué frecuencia ha sucedido esto el último mes? # de veces _____</p> <p>¿Estas reacciones de sobresalto comenzaron o empeoraron después de (EVENTO)? (¿Cree que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?) Círculo: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de sobresalto Moderado = al menos 2 X mes / sobresalto claramente presente, algunas dificultades para recuperarse Grave = al menos 2 X semana / sobresalto pronunciado, excitación sostenida, dificultad considerable para recuperarse</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
---	--

19. (E5) Problemas con la concentración.

<p>En el último mes, ¿ha tenido algún problema con la concentración?</p> <p>¿Me puede dar algunos ejemplos?</p> <p>¿Es capaz de concentrarte si realmente lo intenta? [Si no está claro:] (En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo serían las cosas si no tuviera problemas con la concentración?)</p> <p>Círculo: Problemas con la concentración = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Cuánto tiempo en el último mes ha tenido problemas de concentración, en porcentaje? % de tiempo _____</p> <p>¿Empezaron o empeoraron estos problemas con la concentración después de (EVENTO)? (¿Crees que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es eso?) Círculo: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>Dimensiones de clasificación clave = problemas de frecuencia / intensidad de concentración Moderado = parte del tiempo (20-30%) / problemas de concentración claramente presentes, alguna dificultad, pero puede concentrarse con esfuerzo Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / problemas con la concentración pronunciados, dificultad considerable incluso con esfuerzo</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
--	--

20. (E6) Alteración del sueño (por ejemplo, dificultad para conciliar o permanecer dormido o sueño inquieto).

<p>En el último mes, ¿ha tenido problemas para dormirse o permanecer dormido?</p> <p>¿Qué tipo de problemas? (¿Cuánto tiempo tarda en dormirse? ¿Con qué frecuencia se despierta por la noche? ¿Se despierta antes de lo que desea?)</p> <p>¿Cuántas horas totales duerme cada noche?</p> <p>¿Cuántas horas cree que debería estar durmiendo?</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p>
---	---

<p>Círculo: Problemas para dormir = Mínimo Claramente presente Pronunciado Extremo</p> <p>¿Con qué frecuencia en el mes pasado tuvo estos problemas para dormir? # de veces _____</p> <p>¿Estos problemas de sueño comenzaron o empeoraron después de (EVENTO)? (<i>¿Crée que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?</i>) Círcule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <p>Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad de los problemas de sueño Moderado = al menos 2 X mes / perturbación del sueño claramente presente, latencia claramente más larga o dificultad clara para permanecer dormido(a), 30-90 minutos de pérdida de sueño Grave = al menos 2 X semana / alteración pronunciada del sueño, latencia considerablemente más larga o dificultad marcada para permanecer dormido(a), 90 min a 3 hrs de pérdida de sueño</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
--	--

Criterio F: Duración de la perturbación (Criterios B, C, D y E) es más de 1 mes.

21. Inicio de los síntomas

<p>En general, en el último mes, ¿cuánto le han molestado estos (SÍNTOMAS DE TEPT) de los que me habló? [Considerar el malestar reportado en reactivos anteriores]</p>	<p>0 Ninguno 1 Malestar leve y mínimo 2 Moderado, malestar claramente presente pero aún manejable 3 Malestar grave y considerable 4 Extremo, dificultad incapacitante</p>
---	--

25. Deterioro en el área ocupacional u otra área importante de funcionamiento

<p>[Si no está claro:] ¿Estás trabajando?</p> <p>[En caso afirmativo:] En el último mes, ¿estos (SÍNTOMAS DE TEPT) afectaron su trabajo o su capacidad para trabajar? ¿Cómo es?</p> <p>[Si no:] ¿Por qué es eso? (<i>¿Siente que sus [SÍNTOMAS de TEPT] están relacionados con que no trabaje ahora? ¿Cómo es?</i>)</p> <p>[Si no puede trabajar debido a los síntomas del TEPT, califique al menos 3 = Grave. Si el desempleo no se debe a síntomas de TEPT o si la relación no está clara, basar la calificación solo en el deterioro en otras áreas importantes de funcionamiento.</p> <p>¿Han afectado (SÍNTOMAS DE TEPT) a alguna otra parte importante de tu vida? [Según corresponda,</p>	<p>0 Sin impacto adverso 1 Impacto leve, deterioro mínimo en el funcionamiento ocupacional / otro importante 2 Impacto moderado, deterioro definido pero muchos aspectos del funcionamiento ocupacional / otros importantes aún intactos 3 Impacto grave, deterioro marcado, pocos aspectos ocupacionales / otras funciones importantes aún intactas 4 Impacto extremo, poco o nada ocupacional / otro funcionamiento importante</p>
--	---

sugiera ejemplos como ser padres, tareas domésticas, tareas escolares, trabajo voluntario, etc.] ¿Cómo?

Calificaciones globales

26. Validez global

Estimar la validez general de las respuestas. Tenga en cuenta factores como la cooperación en la entrevista, el estado mental (por ejemplo, problemas de concentración, comprensión de reactivos, disociación) y evidencia de esfuerzos para exagerar o minimizar los síntomas.

0 Excelente, no hay razón para sospechar respuestas inválidas
1 Buena, factores presentes que pueden afectar negativamente la validez
2 Regular, factores presentes que definitivamente reducen la validez
3 Pobre, validez sustancialmente reducida
4 Respuestas inválidas, estado mental gravemente afectado o posible "falsificación positiva o negativa" deliberada

27. Gravedad global

Estime la gravedad general de los síntomas de TEPT. Considere el grado de malestar subjetivo, el grado de deterioro funcional, las observaciones de la conducta en la entrevista y el juicio con respecto a la presentación del reporte.

0 Sin síntomas clínicamente significativos, sin malestar y sin deterioro funcional
1 Leve, mínimo malestar o deterioro funcional
2 Moderada, malestar definido o deterioro funcional, pero funciona satisfactoriamente con esfuerzo
3 Grave, malestar considerable o deterioro funcional, funcionamiento limitado incluso con esfuerzo
4 Extrema, marcado malestar o deterioro marcado en dos o más áreas principales del funcionamiento

28. Mejoría global

<p>Califique la mejoría general total desde la calificación anterior. Califique el grado de cambio, ya sea que, a su juicio, se deba o no a un tratamiento.</p>	<p>0 Asintomático 1 Mejoría considerable 2 Mejoría moderada 3 Ligería mejoría 4 Sin mejoría 5 Información insuficiente</p>
---	---

Especifique si tiene síntomas disociativos: los síntomas del individuo cumplen los criterios para el trastorno por estrés postraumático y, además, en respuesta al factor estresante, el individuo experimenta síntomas persistentes o recurrentes de cualquiera de los siguientes:

29. (1) Despersonalización: Experiencias persistentes o recurrentes de sentirse separado de uno y como si fuera un observador externo de los procesos o el cuerpo de uno (por ejemplo, sentir que se estaba en un sueño, sentir una sensación de irrealidad de uno mismo o del cuerpo o el tiempo pasando lentamente).

<p>En el último mes, ¿hubo ocasiones en las que se sintió como si estuviera separado(a) de usted mismo(a), como si se estuviera observando desde afuera u observando sus pensamientos y sentimientos como si fuera otra persona?</p> <p>[Si no:] (¿Se siente como si estuviera en un sueño, aunque estuviera despierto(a)? ¿Sintiéndose como si algo de usted no fuera real? ¿Se siente como si el tiempo se moviera más lentamente?)</p> <p>Cuénteme más sobre eso. ¿Qué tan fuerte es esta sensación? (¿Pierde la pista de dónde se encuentra realmente o qué está sucediendo en realidad?)</p> <p>¿Qué hace mientras esto sucede? (¿Otras personas notan su comportamiento? ¿Qué dicen?)</p> <p>¿Cuánto dura?</p> <p>Circule: Disociación = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>[Si no está claro:] (¿Esto se debió a los efectos del alcohol o drogas? ¿O a una afección médica como convulsiones?) [Calificar 0 = Ausente, si se debe a los efectos de una sustancia u otra afección médica]</p> <p>¿Con qué frecuencia ha sucedido esto el último mes? # de veces _____</p>	<p><i>0 Ausente</i></p> <p><i>1 Leve / subumbral</i></p> <p><i>2 Moderado / umbral</i></p> <p><i>3 Grave / notablemente elevado</i></p> <p><i>4 Extremo / incapacitante</i></p>
--	---

<p>¿Empezó o empeoró esta sensación después de (EVENTO)? <i>(¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es eso?)</i> Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de disociación Moderado = al menos 2 X mes / calidad disociativa claramente presente pero transitoria, conserva un cierto sentido realista de sí mismo y la conciencia del medio ambiente Grave = al menos 2 X semana / calidad disociativa pronunciada, marcada sensación de desapego e irrealidad</p>	
---	--

30. (2) Desrealización: Experiencias persistentes o recurrentes de irrealidad del entorno (por ejemplo, el mundo que rodea al individuo se experimenta como irreal, onírico, distante o distorsionado).

<p>En el último mes, ¿ha habido ocasiones en que las cosas que sucedían a su alrededor parecían irreales o muy extrañas y desconocidas?</p> <p>[Si no:] <i>(¿Las cosas que suceden a su alrededor parecen un sueño o como una escena de una película? ¿Parecen distantes o distorsionadas?)</i></p> <p>Cuéntame más sobre eso.</p> <p>¿Qué tan fuerte es esta sensación? <i>(¿Pierde la pista de dónde se encuentra realmente o qué está sucediendo en realidad?)</i></p> <p>¿Qué hace mientras esto sucede? <i>(¿Otras personas notan su conducta? ¿Qué dicen?)</i></p> <p>¿Cuánto dura? Circule: Disociación = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>[Si no está claro:] <i>(¿Esto se debió a los efectos del alcohol o drogas? ¿O a una afección médica como convulsiones?)</i> [Calificar 0 = Ausente, si se debe a los efectos de una sustancia u otra afección médica]</p> <p>¿Con qué frecuencia ha sucedido esto el último mes? # de veces _____</p> <p>¿Empezó o empeoró esta sensación después de (EVENTO)? <i>(¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es eso?)</i> Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de disociación Moderado = al menos 2 X mes / calidad disociativa claramente presente pero transitoria, conserva un cierto sentido realista del medio ambiente Grave = al menos 2 X semana / calidad disociativa pronunciada, marcada sensación de irrealidad</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
--	--

3.4 ANEXO D

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (control)

“Expresión de genes candidatos asociados al trastorno por estrés postraumático en personal naval de la Secretaría de Marina Armada de México”

El personal que conforma a las Fuerzas Armadas se considera población altamente vulnerable para desarrollar trastorno por estrés postraumático el cual es una afección de salud mental que algunas personas desarrollan tras experimentar o ver algún evento sumamente estresante, el cual puede poner en peligro la vida; en el caso de la Secretaría de Marina, sus integrantes se encuentran expuestos constantemente a eventos de este tipo como son las Operaciones de Alto impacto. Se le invita a participar en el presente estudio de investigación, que tiene como objetivo principal identificar el funcionamiento de algunos genes asociados a la posibilidad de desarrollar estrés postraumático en personas que han experimentado este tipo de eventos durante sus funciones dentro de la Armada de México (casos), y compararlo con quienes no han tenido este tipo de experiencias (controles).

La participación como parte del grupo control de este estudio consistiría en realizar **tres evaluaciones, de los cuales dos serán cuestionarios** auto-aplicables **y el tercero consistirá** en una entrevista realizada por un profesional de la salud mental, para evaluar síntomas de Trastorno por estrés postraumático, experiencias adversas en la infancia, la presencia de otros trastornos psiquiátricos, enfermedades metabólicas y tratamientos farmacológicos actuales; se realizarán en una sola sesión y en total tomarán aproximadamente dos horas. Además, se solicitará una muestra de sangre de aproximadamente 10 ml (lo que equivale a cuatro cucharadas soperas) por medio de una punción en una vena, de donde se extraerá material genético para realizar análisis moleculares.

El presente estudio de investigación permitirá conocer con mayor detalle cómo actúan algunos genes asociados en el Trastorno por Estrés Postraumático, ayudando a generar un mejor entendimiento de cómo se desarrolla este trastorno y los posibles cambios a nivel cerebral debido a los mismos.

Por la participación en el estudio se brindará información sobre promoción de salud mental, a través de un tríptico diseñado por los investigadores del estudio. Asimismo, el participante recibirá entrenamiento en estrategias para el manejo de estrés en la vida cotidiana, las cuáles serán brindadas dentro de las Instalaciones de los establecimientos de Sanidad Naval.

En caso de que el participante lo desee, será informado sobre los resultados de la entrevista MINI y de los dos cuestionarios auto-aplicables (Lista verificación de TEPT para el DSM-5 y cuestionario de trauma en la infancia) y, si así lo solicita, se le brindará información sobre lugares para recibir la atención pertinente en los diversos establecimientos de Sanidad Naval, a la cual tiene derecho sin un costo agregado.

La toma de muestra de sangre puede ocasionar dolor, generalmente leve para la mayoría de las personas, durante la punción; también podría producir un moretón en la zona, que desaparece espontáneamente unas horas o pocos días después. Se asegura que todo el equipo para la toma de la sangre es nuevo y completamente estéril. Por otro lado, durante la entrevista y el cuestionario, al abordar temas sensibles, el participante podría manifestar incomodidad, en cuyo caso se dará la atención necesaria para manejarla, hasta que se sienta en calma.

En caso de que acepte participar y autorice el resguardo de las muestras, el resto del material genético sería resguardado con la finalidad de que los investigadores puedan utilizarla en estudios posteriores relacionados con trastorno por estrés postraumático **por lo que será entregado a los participantes un segundo consentimiento informado para el resguardo de muestras biológicas.** Si en algún momento un participante decidiera no continuar en esta investigación, podrá solicitar la destrucción de la muestra comunicándose con el Investigador a cargo de las muestras, Dra. Gabriela

Ariadna Martínez Levy al teléfono **(55) 4160-5073**, **en un horario de 08:00 a 14:00 horas de Lunes a Viernes.**

La participación en el estudio es totalmente voluntaria y puede negarse libremente a participar, sin que esto le afecte negativamente o tenga consecuencias en su perjuicio.

La entrevista, el análisis genético o la atención que llegara a requerir derivado de la participación no tendrán ningún costo para él participante.

CONFIDENCIALIDAD:

La identidad del participante nunca será revelada durante el proceso del estudio o en la publicación de sus resultados. Para asegurarlo, se asignará una clave numérica a los datos y muestra, haciendo imposible su vinculación con la identidad de un participante en particular. Toda la información que se brinde durante la investigación se mantendrá en resguardo de los investigadores, de manera que no será comunicada a personas ajenas al estudio.

Durante la realización de todo el estudio estará presente un investigador clínico para aclarar cualquier duda o inquietud.

Si el participante tiene alguna pregunta sobre el estudio se puede comunicar con los investigadores responsables: Dra. Arlen Monserrat Hernández Alva al teléfono **(55)41605323**, Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono **(55)4160-5073**, Dr. Ilyamín Merlín García al teléfono **(55)41605467**.

Después de haber leído, entendido y aclarado mis dudas sobre lo que implica la participación en este estudio, aceptó de manera voluntaria participar en el mismo:

Acepto participar

No (negativo) acepto participar

Deseo ser informado sobre los resultados de la entrevista **MINI y de dos cuestionarios auto-aplicables (Lista verificación de TEPT para el DSM-5 y cuestionario de trauma en la infancia)**, y si así lo solicito se me brindara orientación para recibir la atención pertinente en los establecimientos de sanidad naval:

Deseo recibir Información acerca de mi diagnóstico

No (Negativo) deseo recibir Información acerca de mi diagnóstico

Recibí una copia de este Consentimiento Informado.

Nombre y firma del participante

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Ilyamín Merlín García. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la fuente Muñiz. Subdirección de Hospitalización y APC. Oficina en TV. Tel: 5541605467. Correo electrónico: ilyaminmg@gmail.com. Calzada México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Alcaldía Tlalpan, DCMX.

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Nombre y firma del testigo 2

Fec

3.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO (caso)

Expresión de genes candidatos asociados al trastorno por estrés postraumático en personal naval de la Secretaría de Marina Armada de México

El personal que conforma a las Fuerzas Armadas se considera población altamente vulnerable para desarrollar trastorno por estrés postraumático el cual es una afección de salud mental que algunas personas desarrollan tras experimentar o ver algún evento sumamente estresante, el cual puede poner en peligro la vida; en el caso de la Secretaría de Marina, sus integrantes se encuentran expuestos constantemente a eventos de este tipo como son las Operaciones de Alto impacto. Se le invita a participar en el presente estudio de investigación, que tiene como objetivo principal identificar el funcionamiento de algunos genes asociados a la posibilidad de desarrollar estrés postraumático en personas que han experimentado este tipo de eventos durante sus funciones dentro de la Armada de México (casos), y compararlo con quienes no han tenido este tipo de experiencias (controles).

La participación como parte del grupo de casos de este estudio consistiría en realizar **tres evaluaciones, de los cuales dos serán cuestionarios** auto-aplicables **y el tercero consistirá** en una entrevista realizada por un profesional de la salud mental, para evaluar síntomas de Trastorno por estrés postraumático, experiencias adversas en la infancia, la presencia de otros trastornos psiquiátricos, enfermedades metabólicas y tratamientos farmacológicos actuales; se realizarán en una sola sesión y en total tomarán aproximadamente dos horas. Además, se solicitará una muestra de sangre de aproximadamente 10 ml (lo que equivale a cuatro cucharadas soperas) por medio de una punción en una vena, de donde se extraerá material genético para realizar análisis moleculares.

El presente estudio de investigación permitirá conocer con mayor detalle cómo actúan algunos genes asociados en el Trastorno por Estrés Postraumático, ayudando a generar un mejor entendimiento de cómo se desarrolla este trastorno y los posibles cambios a nivel cerebral debido a los mismos.

Por la participación en el estudio se brindará información sobre las experiencias traumáticas y la salud mental en general, a través de un tríptico diseñado por los investigadores. Asimismo, el participante recibirá entrenamiento en estrategias de autocontrol emocional, las cuáles se le brindarán dentro de las Instalaciones de los establecimientos de Sanidad Naval.

En caso de que el participante lo desee, será informado **sobre los resultados** de la entrevista CAPS-5 **y de los dos cuestionarios auto-aplicables (Lista verificación de TEPT para el DSM-5 y cuestionario de trauma en la infancia)** y, si así lo solicita, se le brindará información sobre lugares para recibir la atención pertinente en los diversos establecimientos de Sanidad Naval, a la cual tiene derecho sin un costo agregado.

La toma de muestra de sangre puede ocasionar dolor, generalmente leve para la mayoría de las personas, durante la punción; también podría producir un moretón en la zona, que desaparece espontáneamente unas horas o pocos días después. Se asegura que todo el equipo para la toma de la sangre es nuevo y completamente estéril. Por otro lado, durante la entrevista y el cuestionario, al abordar temas sensibles, el participante podría manifestar incomodidad, en cuyo caso se dará la atención necesaria para manejarla, hasta que se sienta en calma.

En caso de que acepte participar y autorice el resguardo de las muestras, el resto del material genético sería resguardado con la finalidad de que los investigadores puedan utilizarla en estudios posteriores relacionados con trastorno por estrés postraumático, **por lo que será entregado a los participantes un segundo consentimiento informado para el resguardo de muestras biológicas.** Si en algún momento un participante decidiera no continuar en esta investigación, podrá solicitar la destrucción de la muestra, podrá solicitar la destrucción de la muestra comunicándose con el Investigador a cargo de las muestras, Dra. Gabriela Ariadna Martínez Lev y al teléfono (55) 4160-5073, **en un horario de 08:00 a 14:00 horas de Lunes a Viernes.**

La participación en el estudio es totalmente voluntaria y puede negarse libremente a participar, sin que esto le afecte negativamente o tenga consecuencias en su perjuicio. La entrevista, el análisis genético o la atención que llegara a requerir derivado de la participación no tendrán ningún costo para él participante.

CONFIDENCIALIDAD:

La identidad del participante nunca será revelada durante el proceso del estudio o en la publicación de sus resultados. Para asegurarlo, se asignará una clave numérica a los datos y muestra, haciendo imposible su vinculación con la identidad de un participante en particular. Toda la información que se brinde durante la investigación se mantendrá en resguardo de los investigadores, de manera que no será comunicada a personas ajenas al estudio.

Durante la realización de todo el estudio estará presente un investigador clínico para aclarar cualquier duda o inquietud.

Si el participante tiene alguna pregunta sobre el estudio se puede comunicar con los investigadores responsables: Dra. Arlen Monserrat Hernández Alva al teléfono **(55)41605323**, Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono **(55)4160-5073**, Dr. Ilyamín Merlín García al teléfono **(55)41605467**.

Después de haber leído, entendido y aclarado mis dudas sobre lo que implica la participación en este estudio, aceptó de manera voluntaria participar en el mismo:

Acepto participar

No (negativo) acepto participar

Deseo ser informado sobre los resultados de la entrevista CAPS-5 **y de dos cuestionarios auto-aplicables (Lista verificación de TEPT para el DSM-5 y cuestionario de trauma en la infancia)**, y si así lo solicito se me brindara orientación para recibir la atención pertinente en los establecimientos de sanidad naval:

**Deseo recibir
Información acerca
de mi diagnóstico**

**No (Negativo) deseo recibir
Información acerca de mi diagnóstico**

Recibí una copia de este Consentimiento Informado.

Nombre y firma del participante

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Ilyamín Merlín García. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la fuente Muñiz. Subdirección de Hospitalización y APC. Oficina en TV. Tel: 5541605467. Correo electrónico: ilyaminmg@gmail.com. Calzada México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Alcaldía Tlalpan, DCMX.

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

**3.6 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA EL RESGUARDO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Expresión de genes candidatos asociados al trastorno por estrés postraumático en personal naval de la Secretaría de Marina Armada de México

Usted aceptó participar en el presente estudio que tiene como objetivo evaluar cómo funcionan algunos genes y su relación con el Trastorno por estrés postraumático en el personal naval; se le invita a que su muestra sea almacenada en el departamento de Genética dirigido por el Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes, bajo el resguardo de la Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy por 15 años, para que en un futuro sean analizados otros genes relacionados con la respuesta al estrés y el TEPT que en este momento no están disponibles en el laboratorio; **al cumplir el plazo de tiempo mencionado (15 años) para el resguardo de las muestras, éstas serán desechadas.**

Asimismo, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite, sin que esto le afecte negativamente o tenga consecuencias en su perjuicio, para ello solo necesita comunicarse con la Dra Gabriela A. Martínez Levy al teléfono **(55)4160-5073, en un horario de 08:00 a 14:00 horas de Lunes a Viernes.**

La información de las entrevistas clínicas y las cartas de consentimiento informado, que incluyan el nombre u otros datos personales de los participantes, estarán resguardadas en un archivero de uso exclusivo para el proyecto localizado en el departamento de genética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Múñiz, de manera que no será comunicada a personas ajenas al estudio. Para su procesamiento y la realización de los análisis, se asignará una clave numérica a los datos y muestra, haciendo imposible su vinculación con la identidad de un participante en particular. Si los resultados de esta investigación son presentados en conferencias académicas o publicados en artículos científicos, la identidad de los participantes no será revelada.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con el Investigador a cargo de las muestras, Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono **(55)4160-5073, en un horario de 08:00 a 14:00 horas de Lunes a Viernes.**

Estoy de acuerdo en que mi muestra sea almacenada en el departamento de genética para futuros estudios:

Si

No

Firma del **participante**: _____

Fecha _____

3.7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida, F. B., Barros, H., & Pinna, G. (2021). Neurosteroids and Neurotrophic Factors: What Is Their Promise as Biomarkers for Major Depression and PTSD? *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1758.
2. Ames, D., Erickson, Z., Youssef, N. A., Arnold, I., Adamson, C. S., Sones, A. C., & Koenig, H. G. (2019). Moral injury, religiosity, and suicide risk in US veterans and active duty military with PTSD symptoms. *Military medicine*, 184(3-4), e271-e278.
3. American Psychiatric Association, (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Amer Psychiatric Pub Incorporated., Washington, DC.
4. Angelucci, F., Ricci, V., Gelfo, F., Martinotti, G., Brunetti, M., Sepede, G., & Caltagirone, C. (2014). Niveles séricos de BDNF en sujetos que desarrollan o no trastorno de estrés postraumático después de la exposición al trauma. *Cerebro y cognición*, 84 (1), 118-122.
5. Barrera, T. L., Graham, D. P., Dunn, N. J., & Teng, E. J. (2013). Influence of trauma history on panic and posttraumatic stress disorder in returning veterans. *Psychological services*, 10(2), 168.
6. Bermúdez Gómez (2019). Expresión del receptor de glucocorticoide en el trastorno por estrés postraumático por el terremoto del 19 de septiembre del 2017 en México. Trabajo tipo tesis.
7. Brady, K. T., & Clary, C. M. (2003). Affective and anxiety comorbidity in post-traumatic stress disorder treatment trials of sertraline. *Comprehensive psychiatry*, 44(5), 360-369.
8. Britt, T. W., Jennings, K. S., Cheung, J. H., Pury, C. L., Zinzow, H. M., Raymond, M. A., & McFadden, A. C. (2016). Determinants of mental health treatment seeking among soldiers who recognize their problem: implications for high-risk occupations. *Work & Stress*, 30(4), 318-336.
9. Brunet, A., Monson, E., Liu, A., & Fikretoglu, D. (2015). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in the Canadian military. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 60(11), 488-496.
10. Carroll, T. D., Currier, J. M., McCormick, W. H., & Drescher, K. D. (2017). Adverse childhood experiences and risk for suicidal behavior in male Iraq and Afghanistan

- veterans seeking PTSD treatment. *Psychological trauma: theory, research, practice and policy*, 9(5), 583–586.
11. Corzo, P. A. (2009). Trastorno por estrés postraumático en psiquiatría militar. *Revista Med*, 17(1), 81-86.
 12. De Kloet, CS, Vermetten, E., Heijnen, CJ, Geuze, E., Lentjes, EGWM y Westenberg, HGM (2007). Supresión de cortisol mejorada en respuesta a la administración de dexametasona en veteranos traumatizados con y sin trastorno de estrés postraumático. *Psychoneuroendocrinology*, 32 (3), 215-226.
 13. Dell'Osso, L., Carmassi, C., Del Debbio, A., Dell'Osso, M. C., Bianchi, C., Da Pozzo, E., & Piccinni, A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(5), 899-902.
 14. Diniz, C. R., Casarotto, P. C., Resstel, L., & Joca, S. R. (2018). Beyond good and evil: a putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-propeptide/mBDNF in antidepressant treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 70-83.
 15. Duman, R. S. (2002). Synaptic plasticity and mood disorders. *Molecular psychiatry*, 7(1), S29-S34.
 16. Dunlop, B. W., & Wong, A. (2019). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 89, 361-379.
 17. Ferrajão, P. C., & Oliveira, R. A. (2015). Attachment patterns as mediators of the link between combat exposure and posttraumatic symptoms: A study among Portuguese war veterans. *Military Psychology*, 27(3), 185-195.
 18. Faure, J., Uys, J. D., Marais, L., Stein, D. J., & Daniels, W. M. (2007). Early maternal separation alters the response to traumatization: resulting in increased levels of hippocampal neurotrophic factors. *Metabolic Brain Disease*, 22(2), 183-195.
 19. Foa, EB, Huppert, JD y Cahill, SP (2006). Teoría del procesamiento emocional: una actualización.
 20. Frayne, S. M., Chiu, V. Y., Iqbal, S., Berg, E. A., Laungani, K. J., Cronkite, R. C., ... & Kimerling, R. (2011). Medical care needs of returning veterans with PTSD: their other burden. *Journal of general internal medicine*, 26(1), 33-39.

21. Grad, I., & Picard, D. (2007). The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and cellular endocrinology*, 275(1-2), 2-12.
22. Ginzburg, K., Ein-Dor, T., & Solomon, Z. (2010). Comorbidity of posttraumatic stress disorder, anxiety and depression: a 20-year longitudinal study of war veterans. *Journal of affective disorders*, 123(1-3), 249–257.
23. Gola, H., Engler, A., Morath, J., Adenauer, H., Elbert, T., Kolassa, I. T., & Engler, H. (2014). Reduced peripheral expression of the glucocorticoid receptor α isoform in individuals with posttraumatic stress disorder: a cumulative effect of trauma burden. *PloS one*, 9(1), e86333.
24. Golier, J. A., Schmeidler, J., Legge, J., & Yehuda, R. (2006). Enhanced cortisol suppression to dexamethasone associated with Gulf War deployment. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), 1181-1189.
25. Gould, C. E., Rideaux, T., Spira, A. P., & Beaudreau, S. A. (2015). Depression and anxiety symptoms in male veterans and non-veterans: the Health and Retirement Study. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(6), 623–630.
26. González Ramírez, C., Villavicencio Queijeiro, A., Jiménez Morales, S., Bárcenas López, D., Hidalgo Miranda, A., Ruiz Chow, A., Tellez Cárdenas, L., & Guardado Estrada, M. (2020). The NR3C1 gene expression is a potential surrogate biomarker for risk and diagnosis of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry research*, 284, 112797
27. Harbertson, J., Grillo, M., Zimulinda, E., Murego, C., Cronan, T., May, S., Shaffer, R. (2013). Prevalence of PTSD and depression, and associated sexual risk factors, among male Rwanda Defense Forces military personnel. *Tropical Medicine & International Health*, 18(8), 925-933.
28. Hardt, J. y Rutter, M. (2004). Validez de los informes retrospectivos de adultos sobre experiencias infantiles adversas: revisión de la evidencia. *Revista de psicología y psiquiatría infantil*, 45 (2), 260-273.
29. Hashemian, F., Khoshnood, K., Desai, M. M., Falahati, F., Kasl, S., & Southwick, S. (2006). Anxiety, depression, and posttraumatic stress in Iranian survivors of chemical warfare. *Jama*, 296(5), 560-566.
30. Hauck, S., Kapczinski, F., Roesler, R., de Moura Silveira Jr, É., Magalhães, P. V., Kruehl, L. R. P., & Ceitlin, L. H. F. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor in

- patients with trauma psychopathology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(3), 459-462.
31. Hillis, SD, Mercy, JA y Saul, JR (2017). El impacto duradero de la violencia contra los niños. *Psicología, Salud y Medicina*, 22 (4), 393-405.
 32. Hoge, C. W., Grossman, S. H., Auchterlonie, J. L., Riviere, L. A., Milliken, C. S., & Wilk, J. E. (2014). PTSD treatment for soldiers after combat deployment: Low utilization of mental health care and reasons for dropout. *Psychiatric services*, 65(8), 997-1004.
 33. Holmes, S. E., Girenti, M. J., Davis, M. T., Pietrzak, R. H., DellaGioia, N., Nabulsi, N., Matuskey, D., Southwick, S., Duman, R. S., Carson, R. E., Krystal, J. H., Esterlis, I., & Traumatic Stress Brain Study Group (2017). Altered metabotropic glutamate receptor 5 markers in PTSD: In vivo and postmortem evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(31), 8390–8395.
 34. Kaplan, M. S., Huguet, N., McFarland, B. H., & Newsom, J. T. (2007). Suicide among male veterans: a prospective population-based study. *Journal of epidemiology and community health*, 61(7), 619-624.
 35. Koenig, H. G., Youssef, N. A., Oliver, R., Ames, D., Haynes, K., Volk, F., & Teng, E. J. (2018). Religious Involvement, Anxiety/Depression, and PTSD Symptoms in US Veterans and Active Duty Military. *Journal of religion and health*, 57(6), 2325–2342
 36. Kuan, P. F., Waszczuk, M. A., Kotov, R., Clouston, S., Yang, X., Singh, P. K., & Luft, B. J. (2017). Gene expression associated with PTSD in World Trade Center responders: An RNA sequencing study. *Translational psychiatry*, 7(12), 1-11.
 37. Lamberg, L. (2004). Military psychiatrists strive to quell soldiers' nightmares of war. *JAMA*, 292(13), 1539-1540.
 38. Logue, M. W., Smith, A. K., Baldwin, C., Wolf, E. J., Guffanti, G., Ratanatharathorn, A., & Miller, M. W. (2015). An analysis of gene expression in PTSD implicates genes involved in the glucocorticoid receptor pathway and neural responses to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 57, 1-13.
 39. Martínez-Salazar, I. N. (2017). Trastorno por estrés postraumático en el Ejército y Fuerza Aérea mexicanos. *Revista de Sanidad Militar*, 70(2), 195-202.
 40. Manji, H. K., Quiroz, J. A., Sporn, J., Payne, J. L., Denicoff, K., Gray, N. A., ... & Charney, D. S. (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to

- develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biological psychiatry*, 53(8), 707-742.
41. Martin, CG, Cromer, LD, DePrince, AP y Freyd, JJ (2013). El papel del trauma acumulativo, la traición y las evaluaciones en la comprensión de la sintomatología del trauma. *Trauma psicológico: teoría, investigación, práctica y política*, 5 (2), 110.
 42. Martinotti, G., Sepede, G., Brunetti, M., Ricci, V., Gambi, F., Chillemi, E., & Di Giannantonio, M. (2015). BDNF concentration and impulsiveness level in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry research*, 229(3), 814-818.
 43. Marty, M., & Carvajal, A. (2005). Maltrato infantil como factor de riesgo de trastorno por estrés postraumático en la adultez. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 43(3), 180-187.
 44. Matic, G., Milutinović, D. V., Nestorov, J., Elaković, I., Jovanović, S. M., Perišić, T., & Savić, D. (2013). Lymphocyte glucocorticoid receptor expression level and hormone-binding properties differ between war trauma-exposed men with and without PTSD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 43, 238-245.
 45. Matsuoka, Y., Nishi, D., Noguchi, H., Kim, Y., & Hashimoto, K. (2013). Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 68(1), 44-50.
 46. Martini, C., Da Pozzo, E., Carmassi, C., Cuboni, S., Trincavelli, M. L., Massimetti, G., & Dell'Osso, L. (2013). Cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein in post-traumatic stress disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5), 396-402.
 47. McNett, S., Lind, M. J., Brown, R. C., Hawn, S., Berenz, E. C., Brown, E., McDonald, S. D., Pickett, T., Danielson, C. K., Thomas, S., & Amstadter, A. B. (2021). Sleep Quality Moderates the Relationship between Anxiety Sensitivity and PTSD Symptoms in Combat-exposed Veterans. *Behavioral sleep medicine*, 19(2), 208–220.
 48. Medina-Mora, M., Borges-Guimaraes, G., Lara, C., Ramos-Lira, L., Zambrano, J., & Fleiz-Bautista, C. (2005). Prevalencia de sucesos violentos y de trastorno por estrés postraumático en la población mexicana. *Salud pública de México*, 47(1), 8-21.

49. Meraz Cuevas L.G. (2017). Estrategias para minimizar el impacto en la salud mental del personal de la unidad de operaciones especiales, que desarrolla operaciones en contra de la delincuencia organizada. Trabajo tipo tesis, SEMAR. 06-08.
50. Mingote, J. C., Machón, B., Isla, I., Perris, A., & Nieto, I. (2001). Tratamiento integrado del trastorno de estrés postraumático. *Aperturas psicoanalíticas*, 8.
51. Mojtabavi, H., Saghazadeh, A., van den Heuvel, L., Bucker, J., & Rezaei, N. (2020). Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. *Plos one*, 15(11), e0241928.
52. Morales Rodríguez, P. P., Medina Amor, J. L., Gutiérrez Ortega, C., Abejaro de Castro, L. F., Hijazo Vicente, L. F., & Losantos Pascual, R. J. (2016). Los trastornos relacionados con traumas y factores de estrés en la Junta Médico Pericial Psiquiátrica de la Sanidad Militar Española. *Sanidad Militar*, 72(2), 116-124.
53. Morissette, S. B., DeBeer, B. B., Kimbrel, N. A., Meyer, E. C., & Gulliver, S. B. (2018). Deployment characteristics and long-term PTSD symptoms. *Journal of clinical psychology*, 74(4), 637-648.
54. Mota, N., Bolton, S. L., Enns, M. W., Afifi, T. O., El-Gabalawy, R., Sommer, J. L., ... & Sareen, J. (2021). Course and Predictors of Posttraumatic Stress Disorder in the Canadian Armed Forces: A Nationally Representative, 16-Year Follow-up Study: Cours et prédicteurs du trouble de stress post-traumatique dans les Forces armées canadiennes: une étude de suivi de 16 ans nationalement représentative. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 66(11), 982-995.
55. Neigh, G. N., Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2009). The neurobiological toll of child abuse and neglect. *Trauma, Violence, & Abuse*, 10(4), 389-410.
56. O'Donovan, A., Sun, B., Cole, S., Rempel, H., Lenoci, M., Pulliam, L. y Neylan, T. (2011). Control transcripcional de la expresión génica de monocitos en el trastorno de estrés postraumático. *Marcadores de enfermedad*, 30 (2-3), 123-132.
57. Paunero Quezadas (2021). Variaciones en la expresión de los transcritos del gen BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) en pacientes con Trastorno por Estrés Post Traumático y antecedente de maltrato infantil vs pacientes con Trastorno por Estrés Post Traumático sin antecedente de maltrato infantil. Trabajo tipo tesis.

58. Pineda Julio, L. P., & Bonilla Córdoba, M. (2017). Trastorno de estrés postraumático en personal de las Fuerzas Militares y Policías, revisión sistemática (Doctoral dissertation, Universidad del Rosario).
59. Sarapas, C., Cai, G., Bierer, L. M., Golier, J. A., Galea, S., Ising, M., ... & Yehuda, R. (2011). Genetic markers for PTSD risk and resilience among survivors of the World Trade Center attacks. *Disease markers*, 30(2-3), 101-110.
60. Shalev, A. Y., Videlock, E. J., Peleg, T., Segman, R., Pitman, R. K., & Yehuda, R. (2008). Stress hormones and post-traumatic stress disorder in civilian trauma victims: a longitudinal study. Part I: HPA axis responses. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(3), 365-372.
61. Sheriff, R. S., Van Hooff, M., Malhi, G., Grace, B., & McFarlane, A. (2019). Associations Among Childhood Trauma, Childhood Mental Disorders, and Past-Year Posttraumatic Stress Disorder in Military and Civilian Men. *Journal of traumatic stress*.
62. Sherin JE, Nemeroff CB (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13; 3, 263-278.
63. Steenkamp, M. M., & Litz, B. T. (2013). Psychotherapy for military-related posttraumatic stress disorder: Review of the evidence. *Clinical psychology review*, 33(1), 45-53.
64. Sundquist, K., Johansson, L. M., DeMarinis, V., Johansson, S. E., & Sundquist, J. (2005). Posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity: symptoms in a random sample of female Bosnian refugees. *European Psychiatry*, 20(2), 158-164.
65. Trajman, A., & Luiz, R. R. (2008). McNemar χ^2 test revisited: comparing sensitivity and specificity of diagnostic examinations. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 68(1), 77-80.
66. Ursano, R. J., Kessler, R. C., Naifeh, J. A., Mash, H. H., Fullerton, C. S., Aliaga, P. A., ... & Kao, T. C. (2018). Associations of time-related deployment variables with risk of suicide attempt among soldiers: results from the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS). *JAMA psychiatry*, 75(6), 596-604.
67. Van Zuiden, M., Geuze, E., Willemen, H. L., Vermetten, E., Maas, M., Heijnen, C. J., & Kavelaars, A. (2011). Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting

- development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 89-96.
68. van den Heuvel, L., Suliman, S., Malan-Müller, S., Hemmings, S., & Seedat, S. (2016). Brain-derived neurotrophic factor Val66met polymorphism and plasma levels in road traffic accident survivors. *Anxiety, Stress, & Coping*, 29(6), 616-629.
69. Vukojevic, V., Kolassa, IT, Fastenrath, M., Gschwind, L., Spalek, K., Milnik, A., y Peter, F. (2014). La modificación epigenética del gen del receptor de glucocorticoides está relacionada con la memoria traumática y el riesgo de trastorno por estrés postraumático en los sobrevivientes de genocidio. *Journal of Neuroscience*, 34 (31), 10274-10284.
70. Voisey, J., Lawford, B., Bruenig, D., Harvey, W., Morris, C. P., Young, R. M., & PTSD Initiative. (2019). Differential BDNF methylation in combat exposed veterans and the association with exercise. *Gene*, 698, 107-112.
71. Wu, G., Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Kang, J. I., Elnar, M., Sarwal, R., Flory, J. D., Abu-Amara, D., Hammamieh, R., Gautam, A., Doyle, F. J., 3rd, Yehuda, R., Marmar, C. R., Jett, M., Mellon, S. H., & SBPBC (2021). Serum brain-derived neurotrophic factor remains elevated after long term follow-up of combat veterans with chronic post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 134, 105360.
72. Xue, C., Ge, Y., Tang, B., Liu, Y., Kang, P., Wang, M., & Zhang, L. (2015). A meta-analysis of risk factors for combat
73. Yehuda, R., Giller, E. L., Southwick, S. M., Lowy, M. T., & Mason, J. W. (1991). Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 30(10), 1031-1048.
74. Yehuda, R., Daskalakis, NP, Desarnaud, F., Makotkine, I., Lehrner, A., Koch, E., & Bierer, LM (2013). Los biomarcadores epigenéticos como predictores y correlatos de la mejoría de los síntomas después de la psicoterapia en veteranos de combate con TEPT. *Fronteras en psiquiatría*, 4, 118.
75. Yehuda, R., & Bierer, L. M. (2009). The relevance of epigenetics to PTSD: Implications for the DSM-V. *Journal of traumatic stress*, 22(5), 427-434.
76. Zannas, AS, Wiechmann, T., Gassen, NC y Binder, EB (2016). Regulación gen-estrés-epigenética de FKBP5: implicaciones clínicas y traslacionales. *Neuropsicofarmacología*, 41 (1), 261-274.

77. Zayfert, C., Becker, C. B., & Gillock, K. L. (2002). Managing obstacles to the utilization of exposure therapy With PTSD patients.
78. Zhang, L., Benedek, D. M., Fullerton, C. S., Forsten, R. D., Naifeh, J. A., Li, X. X., & Ursano, R. J. (2014). PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. *Molecular psychiatry*, 19(1), 8-10.
79. Zhang, H., Ozbay, F., Lappalainen, J., Kranzler, H. R., van Dyck, C. H., Charney, D. S., & Gelernter, J. (2006). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141(4), 387-393.