



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**Expresión del receptor de glucocorticoides en el trastorno por estrés
postraumático por el terremoto del 19 de septiembre del 2017 en México.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

Julieta Bermúdez Gómez

Tutor Teórico: Dr. Ilyamín Merlín García

Tutor Metodológico: Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy

Ciudad de México, a 26 de junio del 2019.



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.

TABLA DE CONTENIDOS

ANTECEDENTES	4
TRASTORNO DE ESTRÉS AGUDO Y TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO	4
TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN TERREMOTOS	5
RESPUESTA AL ESTRÉS Y EJE HIPOTALAMO HIPÓFISIS ADRENAL	6
HIPOCORTISOLISMO Y TEPT	7
RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES, ESTRÉS Y TEPT	7
JUSTIFICACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
OBJETIVOS	11
General	11
Específicos	11
Específicos secundarios	11
HIPÓTESIS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Población y muestra	12
Criterios de Inclusión	13
Criterios de Exclusión.....	13
Criterios de Eliminación.....	13
Instrumentos de evaluación	13
Diseño del estudio	14
Definición operacional de las variables	15
Obtención de muestras y procesamiento	16
Adaptación de lista verificación de TEPT para el DSM-5 (PCL-5) y la escala de TEPT administrada por un clínico (CAPS-5)	16
Análisis estadístico	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	17
RESULTADOS	18
Propiedades psicométricas de la lista de verificación de TEPT para el DSM -5, versión en español (PCL-5)	18
Características sociodemográficas de la muestra	18
Características clínicas de los participantes	20
Antecedentes de trauma en la infancia	21

Experiencia durante el terremoto	22
Expresión del receptor de glucocorticoides (GR)	23
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES	33
ANEXOS	34
Anexo 1. Consentimiento informado.....	34
Anexo 2. Lista de verificación de TEPT para el DSM-5 (PCL-5)	38
Anexo 3. Escala de TEPT administrada por un clínico (CAPS-5)	39
Anexo 4. Cuestionario acerca de experiencias durante el terremoto.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

ANTECEDENTES

Los terremotos son un fenómeno natural frecuente caracterizado por el movimiento brusco de la superficie de la Tierra en respuesta a la liberación de energía acumulada. Es un fenómeno altamente frecuente, tan sólo el año pasado en territorio nacional, se registraron 209 eventos con magnitud mayor a 4.5 (US Geological Survey, 2017).

Según el Servicio Sismológico Nacional, nuestro país se encuentra en una zona de alta sismicidad, ya que en el territorio nacional existe la interacción de cinco placas tectónicas, que incluyen la placa de Norteamérica, la de Cocos, la del Pacífico, la de la Rivera y la del Caribe. Esta instancia registra un promedio de 40 sismos por día a lo largo del país. Uno de ellos el del 19 de septiembre del 2017, a las 13:14:40, de 7.1 grados de magnitud localizado en el límite estatal entre Morelos y Puebla, a 12 km al sureste de Axochiapan, Morelos, teniendo importantes efectos en el centro del país. Se reportó, además, un mecanismo focal con falla de tipo normal (rumbo=112, echado=46, desplazamiento=-93), identificado como un sismo intraplaca, involucrando a las placas de Cocos y de Norteamérica.

De acuerdo con cifras oficiales del gobierno federal, como consecuencia de este sismo perecieron 369 personas y hubo un aproximado de 12 millones de personas afectadas, incluyendo alrededor de 250 mil personas que fueron desalojadas, por lo que podemos considerarlo como un desastre natural.

Por lo anterior, podemos definir a este terremoto como un *evento traumático*, los cuáles se caracterizan por su capacidad de provocar miedo, desesperanza u horror, en respuesta a una amenaza de daño o muerte. Estos eventos generalmente involucran violencia interpersonal, exposición a circunstancias que pongan en peligro la vida o desastres naturales. La experimentación de un evento traumático conduce a la persona hacia sentimientos de vulnerabilidad y pérdida de control (Sherin y Nemeroff, 2011).

Se ha descrito que las personas que están expuestas a dichos eventos presentan riesgo elevado de padecer trastorno por estrés postraumático (TEPT), así como trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada o trastornos por consumo de sustancias, en comparación con aquellos que no han experimentado eventos traumáticos (Yehuda, 2002).

TRASTORNO DE ESTRÉS AGUDO Y TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Después de experimentar un evento traumático es común que las personas presenten síntomas del trastorno de estrés agudo (TEA), este diagnóstico surgió para describir las reacciones traumáticas que ocurren en el primer mes de ocurrido el evento y tienen una duración mínima de tres días. Se integró para cubrir las necesidades de los individuos que requerían atención antes de cumplir con un diagnóstico de TEPT, además de proponerse como una entidad que pudiera pronosticar el desarrollo de TEPT (Koucky

et al., 2012; Creamer *et al.*, 2004). Para hacer el diagnóstico, los pacientes deben presentar un número mínimo de síntomas similares a los observados en el TEPT (APA, 2013).

Conforme pasa el tiempo, en muchos de los pacientes van desapareciendo los síntomas de estrés agudo; sin embargo, si los síntomas se mantienen de 1 a 3 meses se define como TEPT agudo y si duran más se convierte en TEPT crónico (Cahill y Pontoski, 2005). EL TEPT se caracteriza por la *re-experimentación del evento* (*flashbacks* o reviviscencias, imágenes del evento o pesadillas), *evitación* de factores que recuerden el evento traumático (personas, lugares, etcétera) y una reacción de *hiperexcitación* (manifestada por insomnio, irritabilidad, disminución de la capacidad de concentración e hipervigilancia) (APA, 2013).

Los eventos traumáticos que involucran violencia interpersonal provocan con mayor frecuencia TEPT que los eventos traumáticos que involucran accidentes vehiculares o desastres naturales. Las mujeres presentan una mayor prevalencia de TEPT, aunque no se ha podido identificar si esta prevalencia se deba a una mayor vulnerabilidad al trastorno o al hecho de que el evento traumático se experimente de diferente manera entre hombres y mujeres. Por otro lado, eventos traumáticos de tipo accidente, desastre natural o muerte de un ser querido provocan TEPT con frecuencia similar en hombres y mujeres (Yehuda, 2002).

La prevalencia del TEPT a lo largo de la vida, es muy variable entre países (Yehuda *et al.*, 2015). En nuestra población, a pesar de que se estima que un 68% de la población ha tenido al menos 1 evento traumático en su vida, se ha reportado una prevalencia a lo largo de la vida de 1.5 a 2.1%, siendo la violencia interpersonal el evento más frecuente. Las variables que se encontraron asociadas a presentar TEPT fue el género femenino y el estar pensionado. Además, se observó que la duración del TEPT fue en promedio de más de 5 años, lo que se atribuye a retrasos en la atención (Borges *et al.*, 2014).

En cuanto a su capacidad de predecir el desarrollo de TEPT, Bryant y colaboradores (2011), llevaron a cabo una revisión de estudios entre 1994 a 2009 en donde se evaluó su valor predictivo. Dentro de los 22 estudios incluidos, hallaron que aproximadamente el 48% de las personas que desarrollaron TEPT presentaban síntomas de TEA. En un estudio de más de 1000 pacientes en centros especializados en trauma en Australia, en donde se analizó el poder predictivo de los criterios diagnósticos de la versión 5 del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), se encontró que del 27 al 53% de los pacientes con TEA cumplían para el diagnóstico de TEPT a los 3, 6 y 12 meses corroborado mediante una entrevista estructurada y que la ausencia de TEA tiene un alto valor predictivo negativo para el desarrollo futuro de TEPT (>0.9) (Bryant *et al.*, 2015).

TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN TERREMOTOS

En el caso particular de los terremotos, Dai y colaboradores (2016) realizaron una revisión para determinar la prevalencia de TEPT en supervivientes de terremotos ocurridos entre 1999 y 2013, encontraron que la incidencia del trastorno era sumamente variable, desde 1.2 a 82.64%, con una incidencia combinada de 23.66%; con mayor prevalencia en aquellos que habían perdido su patrimonio o se habían lesionado producto del desastre.

En un estudio de 14,000 participantes que vivieron el terremoto de Sichuan del 2008 en donde hubo cerca de 65,000 muertos, encontraron una prevalencia de TEPT de 15% a los 6 meses del evento y se halló una probabilidad mayor de desarrollarlo en personas de edad avanzada, de género femenino, sin red de apoyo y que resultaron lesionados u observaron a alguien perecer en el desastre (Zhou *et al.*, 2013). Otro grupo de investigadores que analizaron sobrevivientes del mismo evento encontraron una prevalencia mayor de TEPT a los 8 meses (22%) aunque, a diferencia del estudio anterior, el diagnóstico se realizó exclusivamente por auto reporte. En este estudio, se repitieron las evaluaciones de TEPT a los 14, 26 y 44 meses, describiendo una prevalencia de 20, 19 y 8%, respectivamente; coincidente con lo reportado en la literatura acerca de la evolución dinámica del TEPT (Guo *et al.*, 2014).

Existen pocos reportes acerca de la prevalencia y evolución del TEA, lo que probablemente se debe a que estos eventos son inesperados y es difícil desarrollar proyectos de investigación enfocados en este punto. Sin embargo, en un estudio realizado tras el terremoto de la ciudad de L'Aquila en Italia del 2009, se evaluaron 122 pacientes dentro del primer mes del evento y se reportó que el 45% de ellos tenían síntomas de TEA, de ellos el 47.7% desarrollaron TEPT en la evaluación a los 6 meses del evento, cifra similar a lo reportado para otro tipo de eventos traumáticos (Roncone *et al.*, 2013).

RESPUESTA AL ESTRÉS Y EJE HIPOTALAMO HIPÓFISIS ADRENAL

Cuando los seres vivos experimentamos un evento traumático se activa el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), este último está compuesto por neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que secretan hormona liberadora de corticotropina (CRH) para estimular la producción y liberación de adrenocorticotropina (ACTH) de la hipófisis anterior. La ACTH estimula la liberación de glucocorticoides, principalmente cortisol, de la corteza adrenal, estas hormonas modulan la respuesta que tiene el organismo ante una situación estresante (Sherin y Nemeroff, 2011).

Los glucocorticoides tienen varias funciones que realizan por medio de receptores intracelulares, a los que se unen, se traslocan al núcleo e interactúan con factores de transcripción para la regulación de la expresión de múltiples genes. Se han identificado dos moléculas de este sistema de receptores intracelulares: el receptor mineralocorticoide (MR) y el glucocorticoide (GR). Ambos se unen principalmente al cortisol en tejido cerebral con una diferencia de afinidad de 10 veces mayor para el MR, el GR tiene una

mayor afinidad para los esteroides sintéticos como la dexametasona (Raison y Miller, 2003). Por su menor afinidad, el GR se activa progresivamente durante situaciones estresantes (De Kloet *et al.*, 2005) y su activación se ha asociado a procesos adaptativos ante el estrés, como la consolidación y extinción de recuerdos aversivos, función alterada en el TEPT (De Quervain *et al.*, 2017).

HIPOCORTISOLISMO Y TEPT

La activación del eje HHA en respuesta al estrés en situaciones normales, llevó a pensar que el TEPT se asociaba a una hiperactivación del mismo. La evidencia de lo contrario provino de pacientes con TEPT crónico, en quienes se observó menores niveles de cortisol en orina en comparación con controles sanos (Yehuda *et al.*, 1990), hallazgo que se reprodujo en la mayoría de los estudios en donde se hizo una medición de esta hormona en pacientes con TEPT (Miller *et al.*, 2007).

Por otro lado, Yehuda y colaboradores (1995) reportaron que en veteranos de guerra con TEPT, al realizarles la prueba de supresión con dexametasona (diseñada para producir suprimir la secreción de ACTH por retroalimentación negativa), se observó una supresión de cortisol mayor que los controles, apoyando la hipótesis de un incremento en la sensibilidad del sistema de retroalimentación negativa del eje HHA en pacientes con TEPT. Posteriormente, surge evidencia de que al analizar niveles de cortisol urinario inmediatamente al sufrir un accidente vial, sus niveles bajos predijeron el desarrollo de TEPT al mes e incluso a 5 meses del evento (Delahanty *et al.*, 2000; Galatzer-Levy *et al.*, 2017). Esto dio pie a la realización de estudios experimentales con esteroides sintéticos, en donde se administró hidrocortisona en las primeras 6 horas tras un evento traumático a pacientes que presentaban TEA y se observó que ninguno cumplió para el diagnóstico de TEPT en la evaluación a los 3 meses, a diferencia del 37% en el grupo placebo (Zohar *et al.*, 2011). Asimismo, se ha encontrado que el antecedente de maltrato en la infancia produce una respuesta de cortisol alterada en pruebas de estrés (Lovallo *et al.*, 2012; Heim *et al.*, 2008). Globalmente, estos estudios apoyan la hipótesis que indica que el eje HHA se encuentra alterado en el TEPT, en donde las menores concentraciones de cortisol parecen ser un factor que promueve la aparición del trastorno.

RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES, ESTRÉS Y TEPT

Como mencionamos anteriormente, el cortisol se une a su receptor intracelular GR para activar progresivamente la respuesta ante el estrés. La expresión del GR depende de la transcripción del gen *NR3C1*, fenómeno que recientemente se ha visto que es regulado por cambios epigenéticos (metilación), de la región promotora del mismo (Holliday, 2006; Mulligan, 2016). En estudios de modelos animales de estrés, se ha

observado una mayor metilación de la región promotora y menor expresión del GR cuando se les coloca en situaciones estresantes en etapas tempranas del desarrollo (Weaver *et al.*, 2004; Bockmühl *et al.*, 2015).

Trasladando estos estudios a humanos, comenzaron a realizarse estudios de expresión del GR en células mononucleares de sangre periférica. Uno de los primeros estudios, describió el efecto de síntomas de depresión y ansiedad de mujeres embarazadas sobre los fetos durante el tercer trimestre del embarazo y reportaron que en los recién nacidos se hallaba una mayor metilación del gen asociado con una mayor respuesta ante el estrés medido por las concentraciones de cortisol en saliva (Oberlander *et al.*, 2008). De igual forma, se ha encontrado menor expresión del GR en relación a un mayor número de eventos traumáticos en pacientes con trastorno límite de la personalidad (Perroud *et al.*, 2011). En un estudio del mismo grupo publicado en el 2014, que llevaron a cabo en mujeres que vivieron el genocidio de Tutsi mientras se encontraban embarazadas, se encontró una menor expresión del GR e hipocortisolismo plasmático, tanto en ellas como en sus hijos (Perroud *et al.*, 2014). Asimismo, en sobrevivientes al holocausto, se evidenció que la mayor metilación y menor expresión del GR también podía observarse en hijos de madres con TEPT (Yehuda *et al.*, 2014). Estos estudios nos hablan de que la expresión del GR se ve afectada por experimentar eventos estresantes a lo largo de la vida y por factores preexistentes.

En pacientes con TEPT se ha reportado en hombres sobrevivientes del genocidio en Ruanda un aumento en la metilación y una disminución en la expresión de GR asociado a un menor riesgo a desarrollar TEPT a lo largo de la vida (Vucojevik *et al.*, 2014); de igual forma, una disminución en la metilación y un aumento en la expresión de GR se asoció a la presencia de TEPT en sangre periférica de veteranos de guerra (Yehuda *et al.*, 2015), resultados similares se reportaron en mujeres víctimas de violencia interpersonal (Schechter *et al.*, 2015) y en pacientes con diagnóstico de TEPT a lo largo de la vida asociado a diversos eventos traumáticos (Labonté *et al.*, 2014).

En cuanto a predicción del desarrollo de TEPT, en un estudio con soldados antes de ser enviados a zonas de guerra se encontró que el mayor riesgo de padecer TEPT provenía de una mayor expresión del GR antes de la exposición al trauma, situación que no sólo aumentaba el riesgo de presentar el trastorno, sino predecía una mayor gravedad y persistencia de los síntomas. Asimismo, en este estudio encontraron una relación con trauma en la infancia como un factor de riesgo para desarrollar TEPT, pero los niveles de cortisol plasmático al despertar, no se asociaron a menor o mayor riesgo (Van Zuiden *et al.*, 2011).

En conclusión, existe evidencia de hay una respuesta anormal del eje HHA en sujetos que desarrollarán TEPT, se han evidenciado varios factores que modulan esta respuesta y contribuyen al riesgo. Parece haber una clara asociación entre estas variables biológicas y la evolución clínica, lo que hace importante la realización de estudios como este que se encaminan a comenzar a entender qué personas se encuentran con mayor riesgo de tener TEPT y podrían beneficiarse de una intervención temprana.

JUSTIFICACIÓN

Existen varios estudios que señalan que los niveles de expresión del GR pueden encontrarse asociados con la presencia de TEPT. Sin embargo, hasta ahora se han realizado en sujetos con TEPT principalmente asociado a violencia interpersonal o a situaciones de guerra; los estudios que se han realizado en relación con el desarrollo de TEPT asociado a desastres naturales, se han hecho en población abierta y no han analizado la expresión de genes candidatos como GR. Este es el primer estudio que investiga la relación de la expresión del GR con el TEPT después de un desastre natural en usuarios de un servicio de salud mental caracterizados por una mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad y del estado del ánimo. Además, se analizó su comportamiento en un seguimiento a siete meses del terremoto lo que nos proporciona aún más información acerca de características que pudieran asociarse con la persistencia de los síntomas de TEPT que nos habla de un cuadro de mayor gravedad. Estudiamos de forma simultánea la relación entre el TEPT y otros aspectos que se han descrito como factores de riesgo para su desarrollo como: circunstancias que vivieron los sujetos durante el terremoto, la concurrencia con otros trastornos psiquiátricos y el antecedente de maltrato infantil. Consideramos que el incluir estos aspectos nos permitió desarrollar una interpretación más adecuada de los hallazgos en cuanto a la expresión del GR.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en el patrón de expresión del GR en sujetos expuestos al terremoto del 19 de septiembre de 2017 en México, comparando aquellos que desarrollaron TEPT y comorbilidad psiquiátrica, sin TEPT con comorbilidad y un grupo control (sin TEPT y sin comorbilidad psiquiátrica)?

¿Estas diferencias se mantienen o cambian en un seguimiento a 6 meses después del evento traumático?

OBJETIVOS

General

Determinar la relación entre el patrón de expresión del GR en sangre con la presencia de trastorno por estrés postraumático y en un seguimiento a siete meses posterior al terremoto del 19 de septiembre del 2017 en México.

Específicos

- Comparar la expresión del GR en un grupo con TEPT más comorbilidad, con un grupo con comorbilidad psiquiátrica sin TEPT y con un grupo control, en un seguimiento al mes y siete meses, después del terremoto del 19 de septiembre del 2017 en México.
- Describir los cambios en el patrón de expresión del GR a siete meses de seguimiento, comparando un grupo con TEPT más comorbilidad, un grupo con comorbilidad psiquiátrica sin TEPT y un grupo control, después del terremoto del 19 de septiembre del 2017 en México.

Específicos secundarios

- Describir variables clínicas de los participantes, así como el antecedente de abuso en la infancia, y su relación con los hallazgos en el patrón de expresión de GR.
- Describir las propiedades clinimétricas de las adaptaciones al español de la lista verificación de TEPT para el DSM-5 (*PTSD Checklist for DSM-5, PCL-5*) y la escala de TEPT administrada por un clínico, para el DSM-5 (*Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5, CAPS-5*).

HIPÓTESIS

- Se encontrará una mayor expresión del receptor de glucocorticoides en el grupo de participantes con diagnóstico de TEPT con comorbilidad psiquiátrica, en comparación con un grupo con comorbilidad psiquiátrica sin TEPT y con un grupo control, en las evaluaciones al mes y siete meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y muestra

Mediante un cartel informativo colocado en diversas zonas del área de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría, se invitó a participar al proyecto de investigación titulado: "Estudio de la metilación y expresión de genes candidatos asociados al estrés agudo y al riesgo a desarrollar trastorno por estrés postraumático posterior al terremoto del 19 de septiembre del 2017", del que se derivó el presente proyecto de investigación. Todos los participantes otorgaron su consentimiento válidamente informado, con registro por escrito en una carta para dicho propósito.

La primera evaluación comenzó un mes posterior al terremoto, en la cual se obtuvo información de los participantes en cinco secciones: datos demográficos, características clínicas, evaluación diagnóstica para TEPT, historia de maltrato infantil y cuestionarios sobre la experiencia durante el terremoto. En la primera sección, se recabaron datos acerca de edad, género, estado civil, ocupación, religión y nivel educativo.

La evaluación de la sección clínica se llevó a cabo mediante entrevista a los participantes que se declararon como pacientes del INPRFM y proporcionaron información acerca de sus diagnósticos psiquiátricos y detalles acerca de su tratamiento farmacológico; para colectar la muestra de referencia (sin TEPT y sin comorbilidad psiquiátrica), se invitó a participar a los acompañantes de estos individuos, a quienes se les realizó la entrevista MINI-Plus, secciones para depresión y trastorno de ansiedad. A ambos grupos se les interrogó sobre antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas y de la toma de medicamentos para uso no psiquiátrico.

Para el diagnóstico provisional de TEPT se les pidió a los participantes que contestaran una versión traducida y adaptada al español de la Lista de verificación de TEPT para el DSM-5 (PCL-5) (Weathers et al., 2013).

Para la cuarta sección, se solicitó que los participantes contestaran el Cuestionario de Trauma en la Infancia, versión breve (CTQ-SF) (Bernstein et al., 2001).

Finalmente, se aplicó un cuestionario diseñado *ex profeso* para obtener información acerca de la experiencia de cada participante durante el terremoto.

Para su seguimiento, los participantes fueron contactados por teléfono bajo autorización expresa, entre los 4 y 7 meses del terremoto, en donde se aplicó nuevamente la PCL-5 además de la Escala de TEPT administrada por el clínico (CAPS-5) (Weathers et al., 2013), instrumento que se utilizó para corroborar el diagnóstico. La evaluación a los 4 meses sólo se utilizó para la validación de la escala. En cada evaluación se obtuvo una muestra sanguínea de 5 ml para los análisis de expresión del GR, se incluyeron en el análisis las muestras al mes y a los 7 meses del terremoto.

Criterios de Inclusión

- Hombres o mujeres con edad entre 18 y 65 años, que hayan vivido el sismo del 19 de septiembre del 2017.
- Capaces de leer y escribir.

Criterios de Exclusión

- Presencia de síntomas psicóticos de cualquier origen.
- Diagnóstico de TEPT por una causa distinta al sismo del 19 de septiembre del 2017.
- Uso actual o reciente de corticoesteroides.

Criterios de Eliminación

- Declinación de la participación en el estudio.
- Que no completaron las evaluaciones.
- La no obtención de muestras para análisis genético, por cualquier razón.

Instrumentos de evaluación

MINI. Es una entrevista diagnóstica estructurada de duración breve. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos. Está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo se presentan una o varias preguntas "filtro" correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos (Sheehan et al., 1998).

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 al 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).

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).

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 ≥16, AF ≥13, AS ≥13, NE ≥18, NF≥13, TOTAL ≥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).

Cuestionario acerca de experiencias durante el terremoto. Se creó un cuestionario de 15 preguntas para investigar las circunstancias en las que se vivió el terremoto, incluyendo las emociones experimentadas y las consecuencias recientes asociadas al mismo (anexo 4).

Diseño del estudio

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

Definición operacional de las variables

Variable	Definición	Valores de la Variable	Escala
Edad Sexo Estado civil Ocupación Nivel educativo Religión	Información demográfica	18 a 65 años Hombre-Mujer Con pareja-Sin pareja Empleo-Otra Menor o mayor a 9 años de escolaridad Alguna-Ninguna	Continua Cualitativa binomial
Trastorno por estrés postraumático	Diagnóstico provisional por PCL-5 con punto de corte de 29 puntos. Cumple criterios diagnósticos DSM-5 para TEPT mediante evaluación por CAPS-5 a los 7 meses.	Presente Ausente	Cualitativa binominal
Otros trastornos psiquiátricos	En participantes usuarios de consulta externa: cumple criterios diagnósticos DSM-5 para algún trastorno depresivo o ansioso, según la historia clínica del paciente. En no usuarios de consulta externa: cumple criterios diagnósticos para algún trastorno depresivo o ansioso mediante evaluación por MINI-Plus.	Trastorno de depresión mayor Trastorno de pánico Trastorno depresivo persistente (distimia) Trastorno de ansiedad generalizada	Cualitativa nominal
Tratamiento farmacológico	Evaluación clínica inicial en donde se especifica el tipo de tratamiento que tiene el paciente, así como fecha de inicio y dosis del mismo.	Antidepresivos (inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, tricíclicos, duales).	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-Moderado Grave-Extremo	Cualitativa ordinal
Experiencias acerca del terremoto	Ver un edificio colapsar Ver a una persona lesionada Ver a una persona fallecida Afectación directa por el sismo Permanecer en la zona de desastre Regreso a actividades habituales Vivir el terremoto de 1985 Valencia de la experiencia en el terremoto de 1985?	Sí-No Regreso mayor o menor a 3 semanas Sí-No Valencia negativa o positiva-neutral	Cualitativa binomial
Expresión de GR total	ARNm	Número de veces Cuantificación relativa expresada en $2^{-\Delta Ct}$, y magnitud del cambio en expresión entre evaluaciones por $-2^{-\Delta\Delta Ct}$.	Continua

Obtención de muestras y procesamiento

Obtención de la muestra sanguínea: se tomó una muestra de sangre de 5 ml para la extracción de ARN, previa hemólisis. Se tomaron un total de tres muestras: al mes, a los 4 y 7 meses del terremoto.

Análisis moleculares: Posterior a la extracción de ARN, 2 µg fueron convertidos a cDNA con el kit de invitrogen (M-MLV RT; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA; Catalog: 28025-013). Se analizó la expresión del transcrito de receptor glucocorticoide por PCR en tiempo real con sondas taqman y se utilizó como gen endógeno al GAPDH.

Adaptación de lista verificación de TEPT para el DSM-5 (PCL-5) y la escala de TEPT administrada por un clínico (CAPS-5).

Se siguió el método traducción-retraducción para evaluar la equivalencia semántica y conceptual de los instrumentos con los originales. La traducción inicial del inglés al español se realizó por un clínico bilingüe adjunto al proyecto madre de investigación. La retraducción se llevó a cabo por un traductor ajeno al tema y al instrumento. La evaluación de esta versión se llevó a cabo por dos clínicos que comprobaron la adecuada equivalencia y por consenso entre ambos se adaptó la traducción hasta su versión final, que se utilizó en este proyecto de investigación (anexo 2). Las propiedades psicométricas se describen en el apartado de resultados.

Análisis estadístico

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

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 análisis de dos grupos y ANOVA para 3 grupos utilizando la prueba post-hoc de Tukey para grupos con varianza homogénea y T3 de Dunnet en caso de varianzas desiguales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los participantes otorgaron su consentimiento válidamente informado, registrando dicho proceso en una carta elaborada para el propósito, de la cual se otorgó copia a cada uno.

Se trató de una investigación con riesgo mínimo, ya que en las evaluaciones se utilizaron exámenes de rutina habituales para diagnóstico, así como la toma de muestra sanguínea y los instrumentos de evaluación clínica.

Todas las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo por clínicos capacitados en ofrecer contención psicológica en caso de que se requiriera. Ninguno de los participantes reportó estrés significativo como resultado de la aplicación de los instrumentos de evaluación en las distintas etapas de la investigación.

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).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Octubre- noviembre 2017	Enero- febrero 2018	Mayo-junio 2018	Julio- Septiembre 2018	Marzo 2019	Junio 2019
Elaboración de anteproyecto						
Recolección de la muestra						
Análisis de muestra biológica						
Concentración de resultados						
Análisis de resultados						
Entrega de avances						
Entrega de tesis final						

RESULTADOS

Propiedades psicométricas de la lista de verificación de TEPT para el DSM -5, versión en español (PCL-5)

Se analizaron las propiedades de la PCL-5 (Weathers *et al.*, 2013) al contrastarse con los resultados de las entrevistas clínicas (n=74) para confirmar el diagnóstico de TEPT en el seguimiento a los 4 (n=36) y 7 meses (n=38) del terremoto. Blevins y colaboradores (2015), recomendaron un punto de corte de 31 puntos para la escala, en la tabla 1 se muestran los valores obtenidos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con los puntos de corte de 33, 31, 30, 29, 28 y 27 puntos. En la curva ROC (figura 1) se cotejaron 74 resultados de PCL-5, con lo que se obtuvo un área bajo la curva de 0.868 (IC 95% 0.791-0.946). Se obtuvo la fiabilidad de la escala de acuerdo con el estadístico α -Cronbach de 0.837. Se eligió el punto de corte de 29 puntos debido a que la validez fue adecuada (S: 72%, E 78%) y fue el punto que demostró mayor seguridad para realizar el diagnóstico de TEPT ya que el 74% de los pacientes tendrán realmente el diagnóstico y 73% será clasificado como negativo de forma certera. Los análisis que se presentan a continuación se realizaron tomando en cuenta este punto de corte.

Tabla 1. Parámetros de Validez y Seguridad del PCL-5

Punto de corte	S	E	VPP	VPN
33	0.58	0.8	0.72	0.69
31	0.63	0.8	0.74	0.72
30	0.66	0.78	0.72	0.73
29	0.72	0.78	0.74	0.73
28	0.75	0.76	0.72	0.78
27	0.77	0.76	0.66	0.80

Abreviaturas. S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

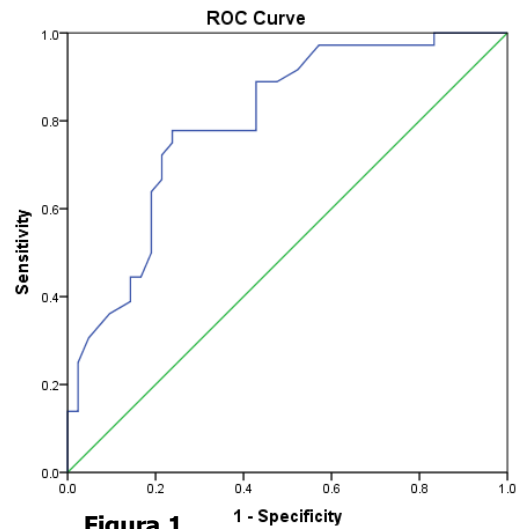


Figura 1

Características sociodemográficas de la muestra

Aceptaron participar 67 sujetos en la primera evaluación (45 usuarios de la consulta externa, 11 acompañantes no usuarios); de ellos, se eliminaron 4 sujetos que no completaron los instrumentos de evaluación y se incluyeron los resultados de 63 individuos. Tras obtener información de presencia de trastornos psiquiátricos y el diagnóstico provisional de TEPT por el PCL-5, se clasificaron a los participantes en tres grupos: con TEPT (n=44) y comorbilidad psiquiátrica, sin TEPT con diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico afectivo o ansioso (n=12), y aquellos sin TEPT ni (n=7).

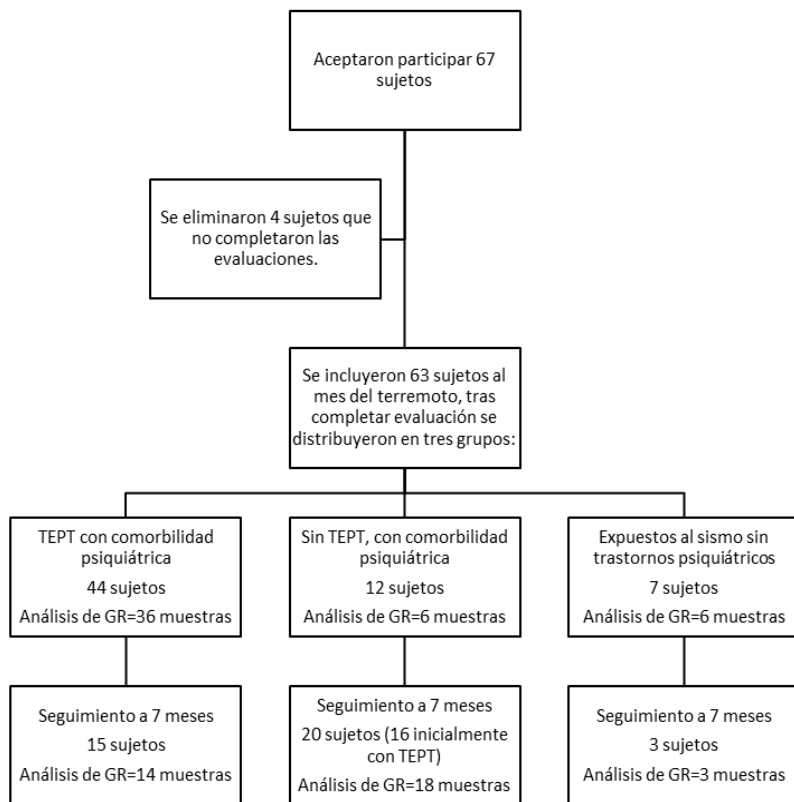


Figura 2. Proceso de obtención de la muestra al mes y a los 7 meses del terremoto

De los 63 participantes en la primera evaluación, 38 sujetos (60.3%) acudieron al seguimiento a los 7 meses del terremoto, como se muestra en la figura 2. Se incluyeron 48 muestras (92%) para el análisis de expresión de GR al mes y 35 muestras (92.1%) en la evaluación de seguimiento, 4 muestras fueron excluidas por mala calidad y el resto por falta de reactivo para el análisis. Las características demográficas de los tres grupos en la primera evaluación se describen en la tabla 2. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al mes ni a los 7 meses del terremoto.

Tabla 2. Información sociodemográfica por grupos

		TEPT(+) <i>Comorb (+)</i>	TEPT(-) <i>Comorb (+)</i>	TEPT(-) <i>Comorb(-)</i>	Estadístico
<i>Género</i>	Hombre	22.7 (10)	25 (3)	42.9 (3)	FET p=0.52
	Mujer	77.3 (34)	75 (9)	57.1 (4)	
<i>Edad</i>		43.4±13.4	42.5±12.7	41.4±17.3	F=0.075 p=0.92
<i>Estado civil</i>	Sin pareja	40.9 (18)	25 (3)	14.3 (1)	FET p=0.35
	Con pareja	59.1 (26)	75 (9)	85.7(6)	
<i>Ocupación*</i>	Empleo remunerado	45.5 (20)	27.3 (3)	66.7 (5)	FET p=0.26
	Otro	54.5 (24)	72.7 (8)	33.3 (2)	
<i>Nivel educativo</i>	≤9 años de escolaridad	25 (11)	41.7 (5)	0	FET p=0.15
	>9 años de escolaridad	75 (33)	58.3 (7)	100 (7)	
<i>Religión†</i>	Ninguna	22.7 (10)	9.1 (1)	28.6 (2)	FET p=0.54
	Alguna	77.3 (34)	90.9 (10)	71.4 (5)	

Abreviaturas: TEPT: trastorno por estrés postraumático. Comorb: otros trastornos psiquiátricos. *Dentro de "otro" se incluyen estudiantes, jubilado, empleo no remunerado e independiente. †Religiones reportadas: católica, protestante, anglicana, creyente no practicante y cristiana.

Características clínicas de los participantes

Todos los sujetos con TEPT (n=44) presentaron al menos un diagnóstico psiquiátrico concurrente al mes de evaluación, fueron los siguientes: trastorno de depresión mayor (TDM) 70.5% (n=31), trastorno de pánico (TP) 43.2% (n=19), ansiedad generalizada (TAG) 34.9% (n=15) y distimia 33.3% (n=13). En este grupo, el 29.5% (n=13) tuvo tres diagnósticos psiquiátricos agregados, 40.9% (n=18) tuvo 2 diagnósticos y el 29.5% (n=13) sólo un diagnóstico concurrente. En los sujetos sin TEPT (n=12), la frecuencia de estos trastornos fue similar: TDM 75% (n=9), TP 50% (n=6), TAG 45.5% (n=5) y distimia 25% (n=2). Además, la distribución fue un 33.3% (n=4) para uno, dos y tres diagnósticos psiquiátricos, respectivamente. No se encontró asociación entre la frecuencia o los distintos trastornos psiquiátricos con la presencia de TEPT al mes del terremoto.

En el seguimiento a 7 meses, encontramos que únicamente el diagnóstico de distimia se asoció a mayor riesgo de mantener el TEPT (RR 2.96 IC 95% 1.46-6.01). Tampoco se halló un riesgo mayor para mantener el TEPT asociado a presentar más de un diagnóstico concurrente. A continuación, analizamos si la gravedad del TEPT de acuerdo con la puntuación total de la PCL-5 se encontraba asociada a un trastorno psiquiátrico en particular. Elegimos para el análisis únicamente los sujetos que en la evaluación sólo presentaron 1 diagnóstico psiquiátrico para poder discernir entre grupos. Encontramos que al mes del terremoto no hubo diferencia significativa entre la puntuación del PCL-5 entre distimia, TDM y TP ($F_{(5,12,4)}=.28$, $p=.75$); pero en el seguimiento, la gravedad reportada por el grupo de distimia fue significativamente mayor al compararse con los otros dos grupos ($F_{(3,8,2)}=4.61$, $p=.04$, post-hoc distimia vs TDM $p=.056$, distimia vs TP $p=.057$), como se muestra en la figura 3.

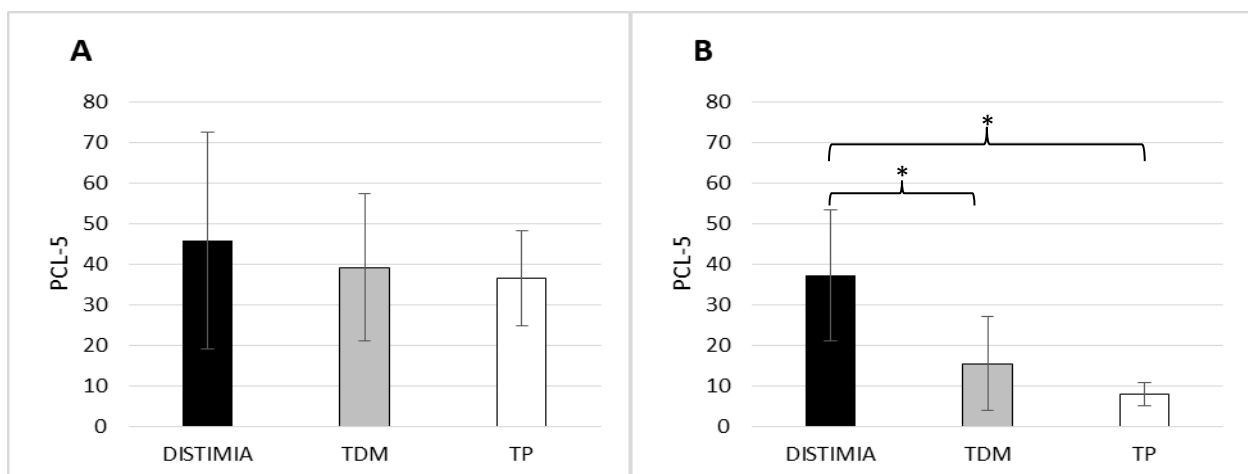


Figura 3. Comparación de la gravedad de TEPT en relación con el diagnóstico psiquiátrico. **A:** Al mes del terremoto, la gravedad del TEPT fue similar entre grupos de diagnóstico psiquiátrico. **B:** El puntaje de la PCL-5 fue significativamente mayor en los que tuvieron el diagnóstico de distimia al inicio del estudio en comparación con TDM y TP $F(3,8,2) = 4.61$, $p=.038$, post-hoc distimia vs TDM $p=.056$, distimia vs TP $p=.057$. Abreviaturas: TDM: trastorno de depresión mayor. TP: trastorno de pánico.

Antecedentes de trauma en la infancia

Para el análisis de maltrato en la infancia, se agrupó en *mínimo-moderado* a los dos cuartiles inferiores y en *grave-extremo* a los dos cuartiles superiores, de acuerdo con el punto de corte que divide ambos grupos: para abuso emocional 13 puntos, abuso físico 10 puntos, abuso sexual 8 puntos, negligencia emocional 16 puntos, negligencia física 10 puntos y total de 52 puntos (Bernstein y Fink, 1998).

En la evaluación al mes del terremoto, la media más alta del CTQ total se encontró en el grupo de TEPT con 41.84 puntos y que fue significativamente mayor únicamente al grupo sin comorbilidad psiquiátrica tras comparaciones post hoc ($F_{(43,12,7)}=3.69$ $p=0.03$), esta diferencia también se halló entre estos grupos con respecto al abuso emocional grave a extremo (tabla 3).

Al analizar la relación de los distintos tipos de maltrato infantil y la presencia de TEPT a los 7 meses del terremoto, encontramos que hubo más maltrato globalmente en el grupo con TEPT con respecto a los que no presentan padecimientos psiquiátricos (FET 8.86, $p=0.009$) además, de que tuvieron significativamente más abuso físico (FET 9.89, $p=0.004$) y negligencia física (FET 7.45, $p=0.01$) con respecto a sus pares sin TEPT.

Tabla 3. Tipos y frecuencia de trauma en la infancia reportado por grupos

	TEPT(+) <i>Comorb (+)</i>	TEPT(-) <i>Comorb (+)</i>	TEPT(-) <i>Comorb(-)</i>	Estadístico
Total	41.84±21.8	35.4±20.7	18.7±17.1	F=3.69 p=0.031* FET p=0.003*†
Mínimo-Moderado	44.2 (19)	66.7 (8)	100 (7)	
Grave-Extremo	55.8 (24)	33.3 (4)	0	
Subescala				
Abuso emocional				
Mínimo-Moderado	41.9 (18)	66.7 (8)	100 (7)	FET p=0.008*†
Grave-Extremo	58.1 (25)	33.3 (4)	0	
Abuso físico				
Mínimo-Moderado	53.5 (23)	75 (9)	100 (7)	FET p=0.031
Grave-Extremo	46.5 (20)	25 (3)	0	
Abuso sexual				
Mínimo-Moderado	51.2 (22)	66.7 (8)	85.7 (6)	FET p=0.2
Grave-Extremo	48.8 (21)	33.3 (4)	14.3 (1)	
Negligencia emocional				
Mínimo-Moderado	58.1 (25)	83.3 (10)	100 (7)	FET p=0.033
Grave-Extremo	41.9 (18)	16.7 (2)	0	
Negligencia física				
Mínimo-Moderado	48.8 (21)	66.7 (8)	85.7 (6)	FET p=0.133
Grave-Extremo	51.2 (22)	33.3 (4)	14.3 (1)	

Abreviaturas: CTQ-SF: *Cuestionario de trauma en la infancia, versión breve*. TEPT: *trastorno por estrés postraumático*. Comorb: *Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos*. **Comparaciones post-hoc: para puntaje total, significancia entre grupo de TEPT y TEPT(-)Comorb(-)*. †*Tras corrección de Bonferroni, significancia entre grupo de TEPT y TEPT(-)Comorb(-)*.

En la tabla 4 se observan los riesgos atribuibles de reportar maltrato grave-extremo en la infancia para mantener el diagnóstico de TEPT en el seguimiento. Los de mayor riesgo fueron el maltrato infantil global, abuso físico y negligencia física, independientemente si concurrían otros diagnósticos psiquiátricos.

Tabla 4. Maltrato infantil grave a extremo y el riesgo de presentar TEPT a los 7 meses del sismo

	En toda la muestra*		Únicamente en <i>Comorb(+)</i>	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
CTQ-SF				
Total	3.6	1.2-10.7	3.0	1.02-8.78
Subescala				
Abuso emocional	1.14	0.52-2.52	0.96	0.447-2.07
Abuso físico	3.78	1.47-9.74	3.27	1.29-8.29
Abuso sexual	2.06	0.92-4.63	1.78	0.80-3.92
Negligencia emocional	2.3	1.0-5.13	2.0	0.91-4.39
Negligencia física	3.6	1.2-10.74	3.37	1.14-9.88

*Toda la muestra incluye grupos: TEPT(+)*Comorb (+)*, TEPT(-)*Comorb(+)* y TEPT(-) *Comorb(-)*
 Abreviaturas: CTQ-SF: *Cuestionario de trauma en la infancia, versión breve*. *Comorb*: *Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos*.

Experiencia durante el terremoto

Se analizaron las diferencias entre los tres grupos con respecto a la frecuencia con que reportaron ciertas experiencias durante el desastre, las preguntas incluidas y las respuestas posibles se describen en la tabla 5. De lo reportado por los participantes, encontramos que el único aspecto relacionado con el diagnóstico de TEPT al mes de evaluación fue el tener una valencia negativa de la experiencia del terremoto en México de 1985 ya que se reportó con una frecuencia mucho mayor en el grupo con TEPT con respecto a los dos grupos sin TEPT (FET 21.7, $p < 0.0001$), esta valencia no se encontró asociada a TEPT a los 7 meses del terremoto.

Tabla 5. Cuestionario acerca de experiencias durante el sismo

1	¿Te tocó ver un edificio colapsar?	Sí	No
2	¿Te tocó ver a una persona lesionada?	Sí	No
3	¿Te tocó ver a una persona fallecida?	Sí	No
4	¿Tú o algún conocido resultaron afectados por el sismo?	Sí	No
5	¿Permaneciste en la zona de desastre?	Sí	No
6	¿En cuánto tiempo regresaste a tus actividades habituales?	<3 semanas	>3 semanas
7	¿Te tocó vivir el terremoto de 1985?	Sí	No
8	¿Cómo fue tu experiencia en el terremoto de 1985?	Neutra o positiva	Negativa

Expresión del receptor de glucocorticoides (GR)

Se realizó la comparación entre los niveles de expresión del GR de los grupos de TEPT, sujetos sin TEPT con comorbilidad psiquiátrica y los sujetos sin TEPT ni comorbilidad. Encontramos que la expresión del GR fue significativamente distinta entre grupos ($F_{(36,6,6)}=6.87$, $p<0.01$), particularmente la expresión del GR fue significativamente menor en los sujetos con TEPT únicamente al compararse con los que no tenían diagnósticos psiquiátricos (figura 4-A). Al analizar la expresión del GR en relación con el diagnóstico de TEPT a los siete meses, no encontramos diferencias significativas ($F_{(14,18,3)}=0.53$, $p=0.5$) (figura 4-B).

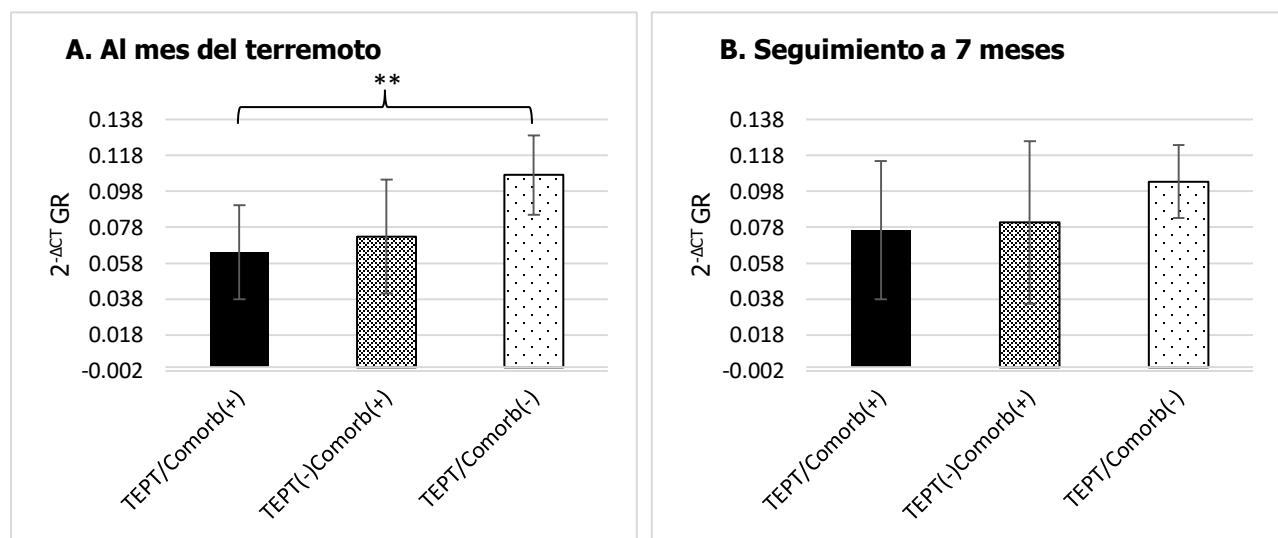


Figura 4. Comparación de la expresión del receptor de glucocorticoides entre grupos. **A.** Al mes del terremoto, la expresión de sujetos sin diagnósticos psiquiátricos que vivieron el terremoto fue mayor que en los sujetos con TEPT $F=6.870$, $p=.002$. **B.** Sin diferencias significativas a los 7 meses del terremoto $F=.52$, $p=0.5$. Las barras representan la media del $2^{-\Delta CT}$ -GR para cada grupo. Abreviaturas: TEPT: trastorno por estrés postraumático. Comorb: Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.

Por otro lado, encontramos que la expresión del GR incrementó significativamente del mes a los 7 meses del terremoto únicamente en los sujetos que tuvieron TEPT en la primera evaluación ($t_{(29)}=-2.28$, $p=0.03$) (figura 5). Esta diferencia no se relacionó con la gravedad del TEPT de acuerdo a la PCL-5 ($R^2=.003$, $F_{(35)}=0.10$, $p=0.75$), ni estuvo relacionada con el número de veces que cambió la expresión del GR ($2^{-\Delta\Delta CT}$) entre sujetos que persistieron con TEPT y los que no en la última evaluación ($t_{(8,16)}=-.61$, $p=0.54$).

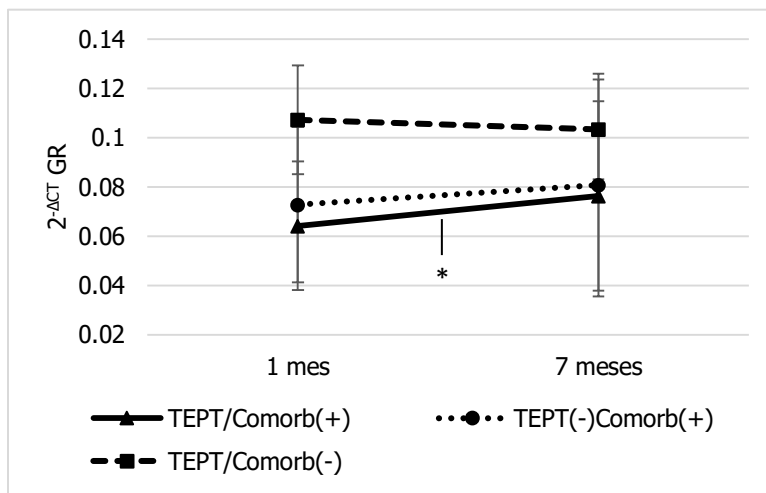


Figura 5. Niveles de expresión GR al mes y 7 meses por grupos. No se encontraron diferencias en la expresión de GR entre las dos evaluaciones para el grupo de TEPT(-)Comorb(+) $t=-.556$ $p=.634$ y TEPT/Comorb(-) $t=-.88$ $p=.46$. En el grupo de TEPT/Comorb(+), la expresión de GR incrementó en la segunda evaluación de forma significativa $t=-2.28$ $p=.031$. Abreviaturas: TEPT: trastorno por estrés postraumático. Comorb: otros trastornos psiquiátricos.

A continuación, evaluamos la expresión del GR al mes y a los siete meses del terremoto en relación con los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en nuestra muestra (TDM, TAG, TP y distimia).

Al mes del sismo encontramos niveles más bajos de expresión del GR en los sujetos con TDM con respecto a los sujetos sin trastornos psiquiátricos ($F_{(31,11,6)} = 8.13$, $p=0.001$ entre grupos, post-hoc TDM y controles $p=0.001$) (figura 6-A). Sin embargo, en la evaluación a los 7 meses se encontró que los participantes con otros trastornos psiquiátricos excepto TDM, tenían menores niveles de expresión del GR en comparación con los sujetos con TDM y el grupo sin trastornos psiquiátricos ($F_{(26,6,3)} = 3.481$, $p=0.04$ entre grupos, post-hoc con y sin TDM $p=0.014$, entre sin TDM y sin trastornos psiquiátricos $p=0.035$, con TDM y sujetos sin trastornos psiquiátricos $p=0.608$) (figura 6-B). No encontramos diferencias significativas entre los niveles de expresión del GR en las dos evaluaciones para TAG, TP y distimia.

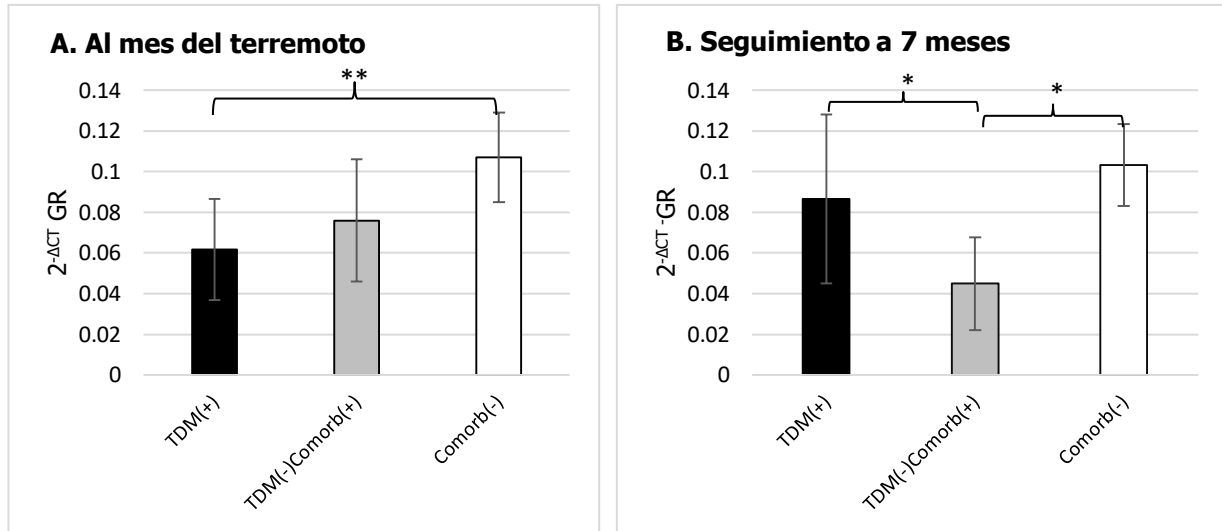


Figura 6. Expresión del receptor de glucocorticoides en sujetos con TDM. **A.** Al mes del terremoto, la expresión de sujetos con TDM fue mayor que en los sujetos sin diagnóstico psiquiátrico $F=8.13$, $p=.001$ entre grupos, post-hoc TDM y controles $p=0.001$. **B.** A los 7 meses del terremoto, los individuos con depresión mayor tuvieron mayor expresión del GR con respecto a otros diagnósticos psiquiátricos $F=3.48$, $p=0.043$ entre grupos, post-hoc con y sin TDM $p=0.01$. Los sujetos sin comorbilidad psiquiátrica tuvieron mayor expresión al compararse con sujetos con otros trastornos psiquiátricos $p=0.035$, con TDM y sujetos sin trastornos psiquiátricos $p=0.6$). Abreviaturas: TDM: trastorno de depresión mayor. Comorb: Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.

También fue significativo el cambio de expresión del mes a los 7 meses en los sujetos que tuvieron el diagnóstico de TDM al iniciar el estudio y reportaron recibir tratamiento con antidepresivos ($t_{(24)}=-3.12$, $p=0.005$) (figura 7-A), diferencia que no se observó en aquellos con el mismo diagnóstico pero que no utilizaron antidepresivos ($t_{(2)}=0.04$, $p=0.9$) (figura 7-B). Aunque la expresión del GR fue mayor en aquellos que tuvieron tratamiento antidepresivo en la evaluación a los 7 meses no fue diferente a la expresión en el grupo que no reportó haber tenido tratamiento antidepresivo ($t_{(24,2)}=-.86$, $p=.3$).

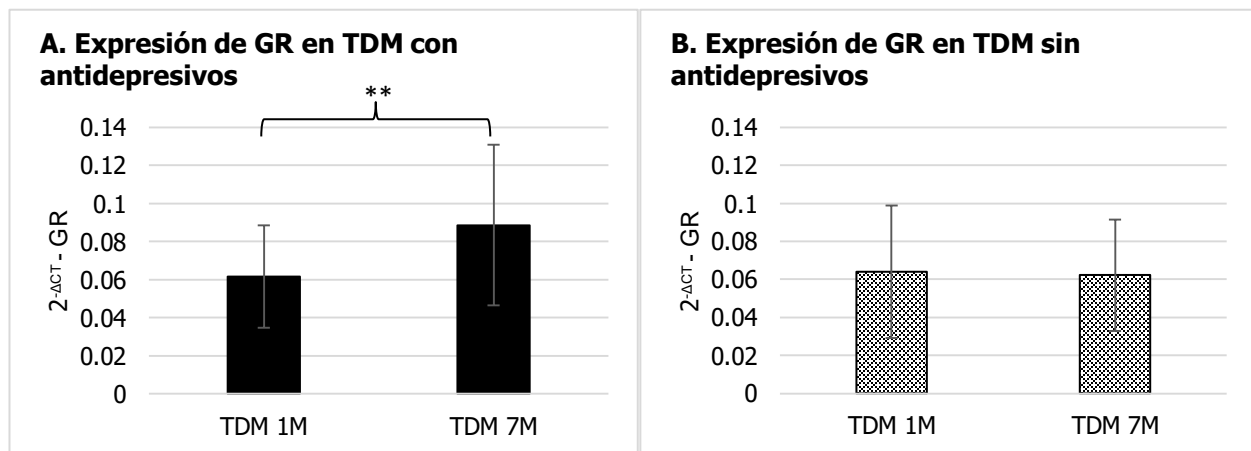


Figura 7. Comparación del cambio de expresión del GR en TDM y uso de antidepresivos. **A.** En los individuos con TDM, el uso de antidepresivos se asoció con un incremento de la expresión del GR a los 7 meses $t=-3.12$ $p=0.005$. **B.** En los sujetos con TDM que no reportaron uso de antidepresivos no hubo diferencias en la expresión del GR entre las dos evaluaciones $t=.04$, $p=.97$. Abreviaturas: TDM: trastorno de depresión mayor. 1M: al mes del terremoto. 7M: a los 7 meses del terremoto.

Considerando ambos hallazgos: el incremento de expresión del GR en el grupo con TEPT y el incremento en sujetos con TDM, de la primera a la última evaluación; primero comparamos si este incremento de expresión en los sujetos con TEPT al inicio del estudio se debía a la mejoría del TEPT a los 7 meses del terremoto pero no encontramos una diferencia significativa en la magnitud del cambio de expresión ($t_{(13,16)}=-.13$, $p=0.89$) (figura 8-A). Enseguida, seleccionando el mismo grupo de sujetos con TEPT al inicio del estudio, comparamos la magnitud del cambio de expresión de acuerdo al diagnóstico de TDM y encontramos que la presencia de ambos diagnósticos se relacionó con un incremento mayor con respecto a los sujetos con TEPT pero sin TDM ($t_{(10,3)}=2.87$, $p=0.014$), como se puede observar en la figura 8-B; esto no podría explicarse con el uso de antidepresivos ya que todos los sujetos con TEPT estuvieron en tratamiento durante el seguimiento.

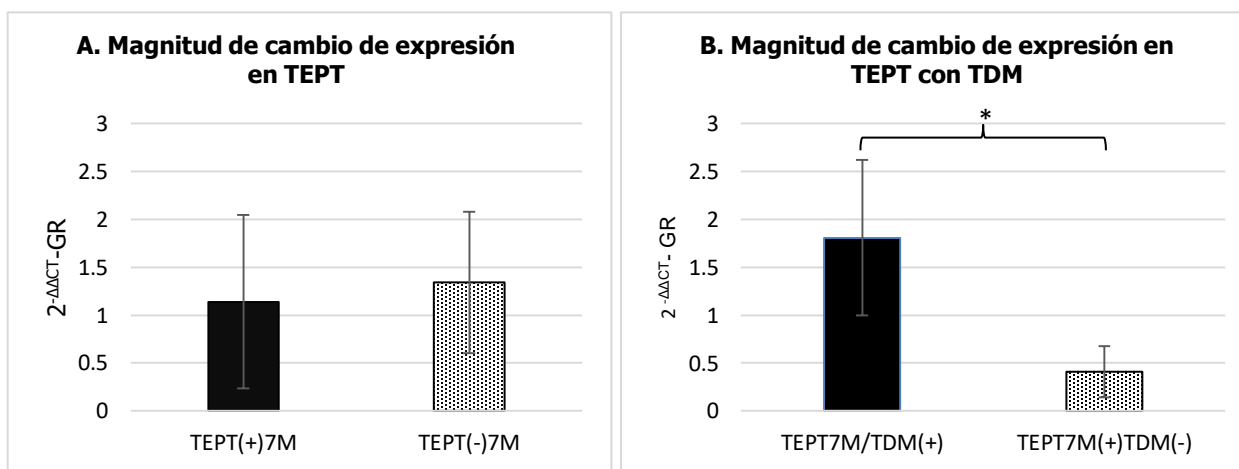


Figura 8. Comparación entre el cambio de expresión en el grupo de TEPT y en presencia con TDM. A. No hubo diferencias significativas entre el cambio de expresión de aquellos que continuaron con el diagnóstico de TEPT con los que ya no lo presentaron a los 7 meses $t=-.13$, $p=.8$. **B.** La magnitud del cambio de los sujetos con diagnóstico de TEPT y TDM fue mayor en comparación con el grupo de TEPT sin TDM $t=2.27$, $p=0.03$. Abreviaturas: TDM: trastorno de depresión mayor. TEPT: trastorno por estrés postraumático. 7M: evaluación a los 7 meses.

Por otro lado, evaluamos la expresión del GR en relación a abuso físico, negligencia física y maltrato total en los sujetos con comorbilidad psiquiátrica y no encontramos una diferencia significativa en la expresión al mes ni a los 7 meses del terremoto cuando comparamos entre gravedad de mínimo-moderado y grave-extremo de maltrato.

Posteriormente, al analizar la magnitud del cambio de expresión del GR en los sujetos que continuaron con TEPT a los 7 meses del terremoto de acuerdo a los niveles de abuso físico, hallamos que en los sujetos con abuso físico de mínimo a moderado se asoció con un mayor incremento en la expresión del GR de la primera a la última evaluación, con respecto al abuso grave a extremo ($t_{(4,10)}=-3.3$, $p=0.006$)(figura 9). No se encontró que la expresión del GR en sujetos con TEPT fuese distinta a los 7 meses de acuerdo con el

grado de abuso físico, tampoco hubo diferencias en los cambios de expresión para negligencia física ni maltrato total.

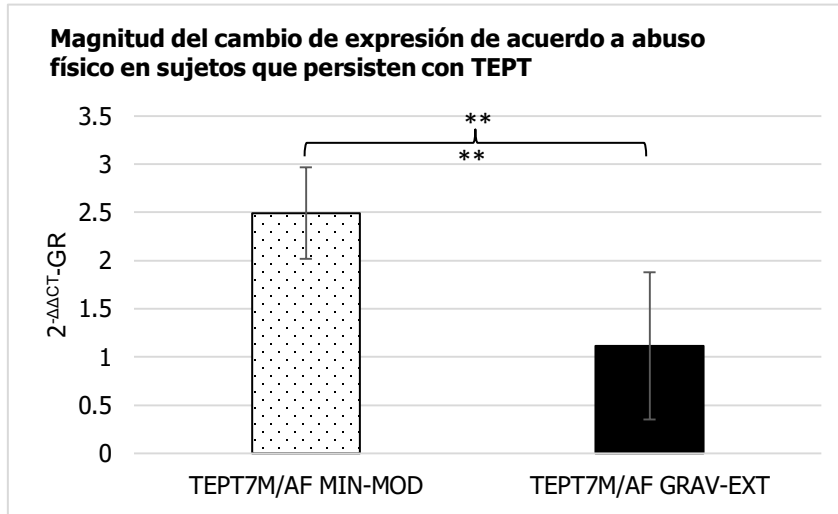


Figura 9. Se observa que el grupo con abuso físico mínimo a moderado se asoció a mayor cambio de la primera a la última evaluación $t(4,10)=-3.3$, $p=0.006$. Abreviaturas: TEPT7M: trastorno por estrés postraumático a los 7 meses del terremoto. AF MIN-MOD: abuso físico mínimo a moderado. AF GRAV-EXT: abuso físico grave a extremo.

Finalmente, realizamos el análisis anterior separando los grupos de abuso físico de acuerdo a la presencia concurrente de TDM y observamos que la magnitud del cambio de expresión a los 7 meses fue significativamente mayor en el grupo con TEPT, abuso físico mínimo a moderado y TDM únicamente en relación al abuso físico grave a extremo sin TDM ($F_{(3,2,7)}=6.72$ $p=0.016$, comparaciones post-hoc TEPT/abuso físico min-mod/TDM vs TEPT/abuso físico grav-ext/TDM(-) $p=0.013$, TEPT/abuso físico min-mod/TDM vs TEPT/abuso físico grav-ext/TDM(+) $p=0.14$), como se observa en la figura 10. No se comparó abuso físico mínimo a moderado sin TDM por falta de sujetos.

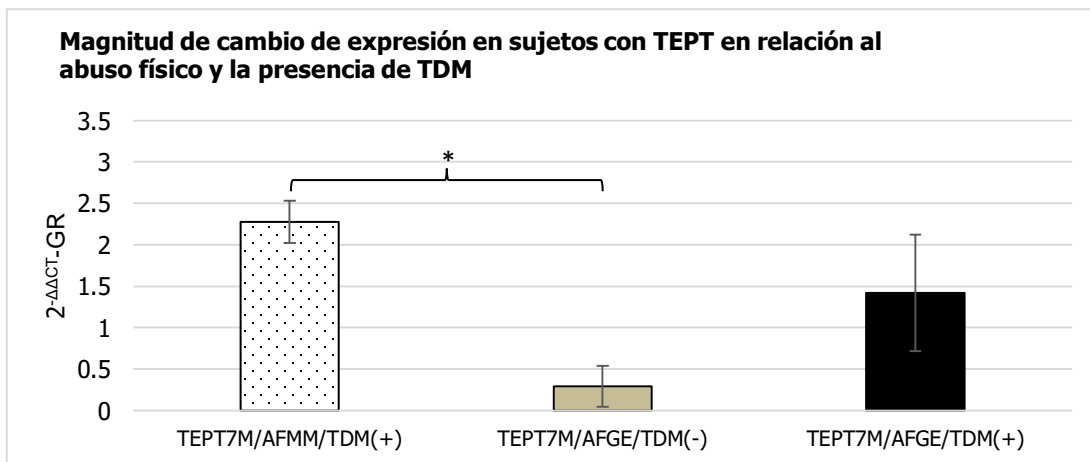


Figura 10. La magnitud del cambio de expresión a los 7 meses fue significativamente mayor en el grupo con TEPT, abuso físico mínimo a moderado y TDM únicamente en relación al abuso físico grave a extremo sin TDM ($F_{(3,2,7)}=6.72$ $p=0.016$, comparaciones post-hoc TEPT7M/AFMM/TDM(+) vs TEPT7M/AFGE/TDM(-) $p=0.013$, TEPT7M/AFMM/TDM(+) vs TEPT7M/AFGE/TDM(+) $p=0.14$, TEPT7M/AFGE/TDM(+) vs TEPT7M/AFGE/TDM(-) $p=0.097$) TEPT7M: sujetos con TEPT a los 7 meses. TDM: trastorno de depresión mayor. AFGE: abuso físico grave a extremo. AFMM: abuso físico mínimo a moderado.

DISCUSIÓN

El objetivo de este proyecto de investigación fue determinar si existía una asociación entre la expresión del GR con el diagnóstico de TEPT al mes y a los siete meses del terremoto del 19 de septiembre del 2017 en México. Además de analizarse el GR, estudiamos la posible asociación del TEPT con la presencia de diagnósticos psiquiátricos comórbidos, el antecedente de maltrato en la infancia y las circunstancias en que vivieron el desastre, todas ellas condiciones previamente reportadas como factores relacionados con el riesgo, la presentación y el curso del TEPT.

Para realizar el diagnóstico inicial de TEPT utilizamos una versión en español de la PCL-5, traducida y adaptada por nuestro grupo de investigación, la cual mostró propiedades psicométricas adecuadas de validez y confiabilidad. Esto incluyó la determinación de un punto de corte apropiado para este instrumento, que se obtuvo aplicando como referencia el estándar de oro (entrevista clínica semi-estructurada) y encontrando que un puntaje de 29 resultó el nivel más apropiado, ya que con este se detecta correctamente el 74% de los casos verdaderos de TEPT detectados mediante la entrevista. Este punto de corte es menor al propuesto en los estudios de validación de la PCL-5 realizados en otros países que va de 31 a 38 puntos (Blevins *et al.*, 2015; Krüger-Gottschalk *et al.*, 2017; Ito *et al.*, 2019; Pereira-Lima *et al.*, 2019); no obstante, los eventos traumáticos asociados a TEPT en esos estudios fueron en su mayoría de violencia interpersonal, respecto a lo cual existe evidencia de que la gravedad del TEPT es mayor en esos casos (Kelley *et al.*, 2009) y por lo tanto, no se recomienda este punto de corte para generalizarse a otras poblaciones hasta complementarse con los resultados de otros proyectos que utilicen esta versión en una muestra mayor que incluya varios tipos de eventos traumáticos.

Respecto a la comorbilidad, en la primera evaluación casi el 70% de los participantes de nuestra muestra fueron diagnosticados con TEPT y todos ellos tuvieron al menos un diagnóstico psiquiátrico concurrente. De ellos, el diagnóstico de TEPT persistió en el 34% al seguimiento a siete meses. La prevalencia que encontramos fue similar a la reportada en algunos estudios realizados en población general y tras sobrevivir a un terremoto (Roncone *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2014). Se ha descrito que el antecedente de trastornos psiquiátricos es un factor de riesgo considerable para desarrollar TEPT (Galea *et al.*, 2005; Wild *et al.*, 2016; Kessler *et al.*, 2018), por lo que en nuestra población de estudio se esperaba una prevalencia mayor. En este sentido, en México se ha reportado una prevalencia alrededor de 7 veces menor a la reportada en otros países (Karam *et al.*, 2014; Medina-Mora *et al.*, 2005) lo que explicaría la prevalencia observada en este estudio.

En relación a los factores clínicos asociados con el TEPT, encontramos que la distimia fue el único diagnóstico previo que predijo un mayor riesgo para mantener el diagnóstico de TEPT a los 7 meses, lo que concuerda con lo reportado en una cohorte de TEPT por terremotos (Fernández *et al.*, 2017) donde además se reportó mayor riesgo asociado a trastornos de ansiedad, hallazgo que no se replicó en nuestra muestra. La falta de asociación con trastornos de ansiedad en el presente estudio pudiera deberse a que se trató de una muestra predominantemente clínica, en la que casi el 90 % de nuestros participantes presentaron al menos un trastorno psiquiátrico agregado y no hubo diferencias en la frecuencia de cada diagnóstico cuando se comparó entre sujetos con y sin TEPT al mes del terremoto, mientras el estudio citado se realizó en población general y la prevalencia de diagnósticos psiquiátricos fue de 62.3%. En específico, la asociación con distimia podría explicarse por dos motivos: primero, que los sujetos con este trastorno presentaron más gravedad de TEPT al compararse contra otros diagnósticos psiquiátricos, lo que hace más probable que continuaran con los síntomas en la evaluación de seguimiento; y segundo, que tanto la distimia como el TEPT tienen una asociación importante con el trauma a lo largo de la vida. En particular, la distimia se ha relacionado a eventos de violencia interpersonal (Lamothe *et al.*, 2019), así como con niveles altos de maltrato en la infancia (Meşel *et al.*, 2019); con respecto al TEPT sucede algo similar, ya que se ha descrito que su incidencia y gravedad incrementa a mayor número de eventos traumáticos vividos (Karam *et al.*, 2014) y, específicamente, se reconoce que existe asociación entre el antecedente de trauma y el riesgo a desarrollar TEPT tras sobrevivir a un terremoto (Cerdá *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2017).

Con respecto al antecedente de maltrato en la infancia, encontramos que el riesgo a desarrollar TEPT diferiría dependiendo del tipo de maltrato reportado, siendo casi 4 veces mayor en aquellos individuos que reportaron niveles altos de abuso físico, negligencia física y maltrato total al inicio del estudio. Independientemente del conocido efecto acumulado del trauma, especialmente al incluirse el abuso físico, sobre el riesgo de presentar TEPT (Karam *et al.*, 2014), también es conocido que el maltrato en la infancia predice el desarrollo de otros trastornos psiquiátricos, incluyendo trastornos afectivos y ansiosos presentes en nuestra muestra de estudio (Green *et al.*, 2010; Afifi *et al.*, 2008; Gibb *et al.*, 2007). A pesar de que el antecedente de abuso sexual también se ha reportado como factor de riesgo para TEPT a lo largo de la vida en población mexicana (Orozco *et al.*, 2008), no replicamos esta asociación. Esto podría deberse a un subreporte debido a que utilizamos una medición retrospectiva, habiendo evidencia de que en este tipo de instrumento hasta un tercio de los adultos no menciona el maltrato que tuvo en la infancia (Hardt y Rutter, 2004); y a que este tipo de abuso fue reportado con frecuencia similar entre los tres grupos que estudiamos. Como limitante, no obtuvimos información

acerca de otros tipos de eventos traumáticos que pudieran conferir más riesgo para desarrollar TEPT, como se ha reportado previamente (Sareen *et al.*, 2014).

Reportes previos indican que ciertas condiciones experimentadas durante los terremotos predicen el desarrollo de TEPT (Tang *et al.*, 2017). En este estudio encontramos una relación significativa con el hecho de presentar un recuerdo negativo del terremoto de 1985 en México sólo al mes del terremoto, lo que podría sugerir que esta característica sería relevante para la aparición de los síntomas de TEPT, pero no para su persistencia. Otras características relacionadas con el riesgo de desarrollar TEPT como la falta de apoyo social, síntomas de duelo y desempleo como resultado del desastre (Hong *et al.*, 2015), no fueron medidas en este estudio.

En relación con el objetivo principal de este proyecto, encontramos que la expresión del GR fue menor en los sujetos con TEPT al compararse con el grupo que no tenía diagnósticos psiquiátricos, al mes del terremoto, diferencia que no se observó en la evaluación realizada 7 meses después del sismo. La expresión del GR reportada en individuos con TEPT varía de forma importante entre estudios, siendo nuestro hallazgo similar a lo descrito en algunos que reportan una disminución en la expresión del GR (DeKloet *et al.*, 2007; Gola *et al.*, 2014; Gotovac *et al.*, 2003; Matic *et al.*, 2013; Vidovic *et al.*, 2011; Zaba *et al.*, 2015); y distinto a otros que reportan no haber encontrado diferencias de la expresión de este gen (Golier *et al.*, 2006; Yehuda *et al.*, 2004; Yehuda *et al.*, 2014), es importante destacar que también existe evidencia de mayor expresión del GR (Labonté *et al.*, 2014; Yehuda *et al.*, 1991; Yehuda *et al.*, 1993; van Zuiden *et al.*, 2011; van Zuiden *et al.*, 2012). Estas disparidades en los hallazgos pudieran explicarse por las diferencias entre las poblaciones estudiadas, los eventos traumáticos evaluados y el tiempo de evaluación. La mayoría de estudios se ha realizado en veteranos o refugiados de zonas de guerra, que habitualmente tienen una presentación más grave y crónica del TEPT (DeKloet *et al.*, 2007; Gola *et al.*, 2014; Gotovac *et al.*, 2003; Matic *et al.*, 2013; Vidovic *et al.*, 2011; Yehuda *et al.*, 1991; Golier *et al.*, 2006; Yehuda *et al.*, 2004; Yehuda *et al.*, 2014). Al respecto del momento de la evaluación, los estudios de TEPT en donde se analiza la expresión de GR antes y meses después de exponerse a una situación de guerra, reportan mayor expresión en las dos evaluaciones (van Zuiden *et al.*, 2011; van Zuiden *et al.*, 2012). Finalmente, los estudios que compararon la expresión del GR en población civil con TEPT reportan resultados opuestos entre sí: se ha encontrado tanto una menor (Zaba *et al.*, 2015) como una mayor expresión, al compararse con sujetos sin antecedente de trauma (Labonté *et al.*, 2014).

En cuanto a la población estudiada, una característica distintiva de esta investigación es que todos nuestros participantes con TEPT tuvieron al menos otro diagnóstico psiquiátrico; además, de que siendo la mayoría usuarios de la consulta externa, la

comorbilidad precedió en inicio al TEPT. El más frecuente de ellos fue depresión mayor (TDM), en 70%; al incluirse distimia, la prevalencia incrementó a 84% para trastornos depresivos. Esto es mayor a la prevalencia de 50 % reportada para TDM en el TEPT tanto en población general como militar (Rytwinski *et al.*, 2013). Esta característica pudiera explicar que encontramos una menor expresión del GR al inicio del estudio incluso en sujetos sin TEPT con respecto a nuestro grupo de referencia que no tenía trastornos psiquiátricos; hablando específicamente del diagnóstico de TDM, su alta prevalencia nos explicaría por qué el incremento de la expresión del GR de la primera a la última evaluación se debió principalmente a los cambios observados en el grupo con TDM y no debido a la mejoría de los síntomas de TEPT a lo largo del seguimiento. A este respecto y contrario a lo que reportamos, la mayoría de los estudios que compararon la expresión del GR en TEPT asociado a TDM, no reportan diferencias (Zaba *et al.*, 2015; van Zuiden *et al.*, 2012; van Zuiden *et al.*, 2011; DeKloet *et al.*, 2007; Matic *et al.*, 2013; Yehuda *et al.*, 1991; Golier *et al.*, 2006). No obstante, en un estudio en refugiados con TEPT de larga evolución, se encontró que independientemente del estrés postraumático, la presencia de TDM se asoció con menor expresión de la isoforma GR α (la que representa mayormente lo reportado como GR total); en el mismo estudio, la menor expresión de GR α fue al compararse con sujetos sin antecedentes psiquiátricos y menos eventos traumáticos (Gola *et al.*, 2014). Este estudio al igual que el nuestro, es el único que incluyó un grupo contraste con poca exposición a trauma y sin comorbilidad psiquiátrica; en cambio, en el resto de los estudios, la comparación habitualmente se realiza en sujetos que fueron expuestos a un evento traumático pero no desarrollaron TEPT.

Es relevante reconocer que así como sucede con el TEPT, se han descrito alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en el TDM, específicamente una hipercortisolemia (Juruena, 2014; Pariante *et al.*, 2017). Al respecto del GR, los resultados son contradictorios pues se han reportado tanto niveles similares a los controles (Maguire *et al.*, 1997; Wassef *et al.*, 1992) como niveles menores en relación a otros padecimientos psiquiátricos (Yehuda *et al.*, 1993). En cambio, el hallazgo más consistente es el efecto que tienen los antidepresivos sobre la expresión del GR: causantes de incremento de expresión del gen en cultivos neuronales (Pepin *et al.*, 1989), y en linfocitos con cambios a la alza y a la baja, dependiendo el tipo de antidepresivo estudiado (Anacker *et al.*, 2011). En nuestro caso, reportamos que el incremento en la expresión del GR al seguimiento sólo se observó en sujetos con TDM que tuvieron tratamiento con antidepresivos (88% del tipo de inhibidores de la recaptura de serotonina) y no en los que se identificaron con TDM y no reportaron uso de antidepresivos en la primera evaluación. Es importante señalar que no podemos concluir que esta diferencia se debió a la respuesta al tratamiento, ya que no evaluamos la

gravedad de los síntomas depresivos ni se corroboró si los sujetos continuaron con el tratamiento durante el seguimiento; ambas situaciones a considerar en futuros estudios.

Finalmente, al analizar el efecto que tuvo la presencia de los tipos de maltrato en infancia, sobre la expresión del GR, hallamos que el mayor cambio en la expresión del GR a través del tiempo se relacionó a niveles menores de abuso físico, especialmente al asociarse con el diagnóstico de TEPT en el seguimiento a 7 meses del terremoto. Esto contrasta a lo que observamos para el abuso físico grave a extremo, para quienes el cambio de expresión entre las evaluaciones fue mínimo y en el análisis clínico, fue este grupo de los más asociados a continuar con TEPT al seguimiento. Esto parece hablarnos de que en presencia de trauma temprano hay una menor reactividad del GR ante otro evento traumático y esto se asocia al TEPT. Esta expresión baja del GR se ha observado en otros estudios con poblaciones con antecedente de trauma en la infancia, especialmente con relación a mayor número de eventos (Perroud *et al.*, 2011), así como estudios en los que observan una mayor metilación del gen NR3C1 (del GR) que se tradujo en menor expresión del GR en sujetos con antecedente de maltrato infantil, independientemente de la presencia de depresión mayor (Bustamante *et al.*, 2016). Además, encontramos que este cambio mayor entre evaluaciones, fue para los sujetos con abuso mínimo a moderado y la presencia concurrente de TEPT y TDM, únicamente al compararse con el grupo de abuso físico grave a extremo que tuvieron TEPT pero no TDM. Esta diferencia nos habla de que la presencia de depresión mayor modula las alteraciones en la expresión del GR que se observan en relación al abuso físico grave a extremo, asociándose con mayor expresión aunque aún menor que el grupo sin el antecedente de abuso. Esto es concordante a lo reportado en otros estudios, en donde la asociación entre el antecedente de maltrato y la presencia de depresión mayor se relacionó con mayor reactividad del eje HHA ante estrés (Heim *et al.*, 2008).

Como se describe en el último párrafo, la regulación de la expresión de genes ocurre a nivel de la transcripción es decir, por procesos relacionados con la activación/inhibición de factores de transcripción y cambios epigenéticos como metilación de ADN y modificaciones histónicas (Girgenti *et al.*, 2017), algunos alterados en TEPT (Yehuda *et al.*, 2015; Daskalakis y Yehuda 2014; Yehuda *et al.*, 2014); además, de que el GR es un complejo molecular que incluye a dos proteínas principales, la proteína de choque térmico 90 (HSP90) y la proteína de unión a FK506-5 (FKBP5), que a mayor expresión inhibe la actividad del GR y que se ha reportado en varios estudios con menor expresión asociado a la presencia de TEPT (Yehuda *et al.*, 2009b; Sarapas *et al.* 2011; van Zuiden *et al.*, 2012). Algunos de estos procesos se incluyeron en el análisis, pero no se reportan en este que es un reporte parcial. Considerar estos elementos nos ofrece puntos de vista distintos que enriquecerían los hallazgos que presentamos.

CONCLUSIONES

Al mes del terremoto del 19 de septiembre del 2017, observamos niveles menores de expresión del GR en individuos con TEPT y comorbilidad psiquiátrica con trastornos de ansiedad y depresión, al compararse con un grupo de referencia sin TEPT ni comorbilidad psiquiátrica. Esta diferencia no la encontramos en la evaluación a los siete meses del sismo.

Hallamos un incremento en la expresión de GR a los siete meses en los sujetos con TDM, asociado al tratamiento con antidepresivos reportado en la primera evaluación.

En los sujetos con TEPT a los siete meses del terremoto, encontramos que la tasa de cambio de la expresión de GR fue mayor en presencia de TDM y el antecedente de abuso físico mínimo-moderado en la infancia únicamente al compararse con abuso físico grave-extremo sin TDM. Nuestros resultados indican que la presencia de TDM y antecedente del abuso físico en la infancia modulan la expresión de GR en los individuos que persisten con TEPT a los 7 meses del sismo. Notablemente, la presencia de TDM se asocia a mayor tasa de cambio en la expresión del GR en los sujetos con abuso físico grave-extremo y TEPT.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación:

Estudio de seguimiento de la metilación y expresión de genes candidatos asociados al estrés agudo ocurrido por el terremoto del 19 de septiembre del 2017 en la ciudad de México.

Cuando una persona vive algún evento sumamente amenazante puede presentar síntomas de estrés agudo y si estos persisten desarrollar trastorno por estrés postraumático. En esta respuesta al estrés pueden presentarse cambios en la manera que la información genética de una persona se expresa y responde al estrés, lo que podría explicar que algunos pacientes desarrollen o no el trastorno por estrés postraumático.

¿De qué forma participaré?

Se me realizará un par de entrevistas para evaluar algunos síntomas relacionados con Estrés Agudo, que en total tomarán unas dos horas de mi tiempo. Además, proporcionaré una pequeña 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 mi material genético para realizar análisis moleculares.

Se me pedirá regresar 3 y 6 meses después en las que se me realizará una entrevista para evaluar algunos síntomas relacionados con Trastorno por Estrés Postraumático, que en total tomarán unas dos horas de mi tiempo. Además, en estos dos momentos también proporcionaré una pequeña 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 mi material genético para realizar análisis moleculares.

¿Cómo me beneficio de mi participación?

Por mi participación en el estudio se me brindará información sobre las experiencias traumáticas y la salud mental en general, a través de un tríptico diseñado por los investigadores del estudio.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

La toma la muestra de sangre puede ocasionar un dolor leve durante la punción, también podrían producir un moretón en la zona, que desaparece espontáneamente unas horas o pocos días después. Entiendo 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, puedo manifestar incomodidad, en ese caso se me ha informado que recibiré la atención necesaria para manejarlo hasta sentirme en calma.

¿Qué sucederá con el resto de mi muestra genética en el futuro?

Después de hablar con el investigador y en caso de que acepte y firme la carta de consentimiento de resguardo de la muestras, el resto del material genético sería resguardado con la finalidad de que los investigadores puedan utilizarla en estudios posteriores relacionados con TEPT. Si en algún momento yo decidiera no continuar participando en esta investigación podre solicitar la destrucción de mi muestra.

¿Qué sucederá con mis datos?

Se me ha explicado que los datos obtenidos de mi muestra serán guardados con la posibilidad de que puedan ser re-analizados posteriormente (por ejemplo; para un posible análisis secundario de bases de datos). Sin embargo, si en algún momento decidiera no continuar participando en esta investigación tengo el derecho de pedir que mis datos sean eliminados.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

En caso de aceptar, mi participación en el estudio es totalmente voluntaria, y puedo negarme libremente a participar sin que esto afecte negativamente la atención médica que recibo.

¿Cuáles son los costos por mi participación en el estudio?

Entiendo que la entrevista, el análisis genético o la atención que llegara a requerir derivado de mi participación, no tendrán ningún costo para mí.

CONFIDENCIALIDAD:

Se me ha explicado que mi identidad nunca será revelada durante el proceso del estudio o en sus resultados. Para asegurar la confidencialidad de mi identidad se asignará un número a mis datos y muestra, haciendo imposible mi identificación. Toda la información que brinde durante la investigación se mantendrá en confidencialidad, de manera que no será comunicada a personas ajenas al estudio.

Consentimiento y firmas:

Entiendo que el aceptar participar en este proyecto se me asegura la respuesta de cualquier duda. Para ello, durante la realización de todo el estudio estará presente un investigador clínico para aclarar cualquier duda o inquietud.

Si tengo alguna pregunta sobre el estudio entiendo que me puedo comunicar con los investigadores responsables: Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono 4160-5073, Dr. Ilyamín Merlín García al teléfono 41605467, Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes al teléfono 41605074.

Si tengo alguna pregunta sobre mis derechos como sujeto de investigación, entiendo que me puedo comunicar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación, Dr. Ricardo Arturo Saracco Álvarez, al teléfono 4160-5259.

Declaración de Consentimiento del Sujeto de Estudio

- Se me ha informado que este es un estudio de investigación que pretende evaluar el efecto terremoto del 19 de septiembre de 2017 sobre cómo se expresan 2 genes candidatos durante el primer mes, 3 y 6 meses después del sismo, así como la persistencia de los síntomas de estrés postraumático.

- Consiento que he tenido el tiempo suficiente para considerar si deseo participar o no en este estudio.
- Entiendo que mi participación es voluntaria y puedo decidir no participar o retirarme del estudio en cualquier momento, sin penalidad o pérdida de los beneficios a los que de otra manera tengo derecho.
- Se me ha informado que mi muestra podrá ser destruida en cualquier momento, si así lo solicito
- Consiento que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y resolver las dudas sobre este estudio de investigación.
- Se me ha informado sobre los procedimientos que se llevarán a cabo durante el estudio.
- Se me ha informado sobre los riesgos y beneficios de mi participación.
- Se me ha informado que recibiré una copia firmada y fechada de esta carta de consentimiento.
- 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.
- Recibí una copia de este Consentimiento Informado.

Nombre y firma del participante

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

C A R T A D E C O N S E N T I M I E N T O I N F O R M A D O
P A R A E L R E S G U A R D O D E M U E S T R A S
B I O L Ó G I C A S

Proyecto: **“Estudio de seguimiento de la metilación y expresión de genes candidatos asociados al estrés agudo ocurrido por el terremoto del 19 de septiembre del 2017 en la ciudad de México”**

Usted acepto participar en el presente estudio que tiene como objetivo evaluar el efecto terremoto del 19 de septiembre de 2017 sobre cómo se expresan 2 genes candidatos durante el primer mes, 3 y 6 meses después del sismo, así como la persistencia de los síntomas de estrés postraumático. Sin embargo, existen otros genes que se han sugerido también pueden estar involucrados con la respuesta al estrés y el TEPT. Por lo tanto, 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 5 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.

Asimismo, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite, sin que se vea afectada la atención médica que recibe en esta institución.

Su muestra será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad 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 4160-5073, en horas regulares de trabajo.

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

Si No

Firma del **participante**: _____

Fecha _____

Anexo 2. Lista de verificación de TEPT para el DSM-5 (PCL-5)

Nombre: _____ **Fecha:** _____ **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(a) 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(a) 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(a), hay algo muy mal conmigo, nadie puede ser confiable, el mundo es completamente peligroso)?	0	1	2	3	4
10. Culparse a sí mismo(a) 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(a) 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 causarle daño?	0	1	2	3	4
17. Estar "hiperalerta" o vigilante o en guardia?	0	1	2	3	4
18. Sentirse sobresaltado(a) o fácilmente asustado(a)?	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

Anexo 3. 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>¿Que 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> <i>Experimentado</i> ____ <i>Testigo</i> ____ <i>Aprendí sobre</i> ____ <i>Expuesto a detalles aversivos</i> ____ <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> <i>¿Se cumple el Criterio A? NO PROBABLE SÍ</i></p>
---	---

[Si refiere no volver a dormirse:] (¿Cuánto sueño pierde?)	elevado
¿Cuánto le afectan estos sueños?	4 Extremo / incapacitante
Circule: Angustia = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema	
¿Con qué frecuencia ha tenido estos sueños en el último mes? # de veces _____	
Dimensiones de clasificación clave = frecuencia / intensidad de la angustia Moderado = al menos 2 X mes / angustia claramente presente, menos de 1 hora de pérdida de sueño Grave = al menos 2 X semana / angustia pronunciada, más de 1 hora de pérdida de sueño	

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.

En el último mes, ¿ha habido ocasiones en que <u>de repente actuó</u> o <u>sintió</u> como si (EVENTO) estuviera realmente sucediendo de nuevo?	0 Ausente
[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).	1 Leve / subumbral
¿Qué tanto parece como si (EVENTO) estuviera sucediendo de nuevo? (¿Se confunde acerca de dónde está en realidad?)	2 Moderado / umbral
¿Qué hace mientras esto sucede? (¿Otras personas notan su comportamiento? ¿Qué dicen?)	3 Grave / notablemente elevado
¿Cuánto dura?	4 Extremo / incapacitante
Circule: Disociación = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema	
¿Con qué frecuencia ha sucedido esto el último mes? # de veces _____	
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	

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).

En el último mes, ¿se ha sentido emocionalmente alterado(a) cuando algo le recordaba (EVENTO)?	0 Ausente
¿Qué tipo de recordatorios le hacen alterarse?	1 Leve / subumbral
¿Cuánto le alteran estos recordatorios?	2 Moderado / umbral

<p>¿Eres capaz de calmarse cuando esto sucede? (¿Cuánto tiempo se tarda?)</p> <p>[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> <p>_____</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>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</p>
--	--

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>¿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>¿Qué tipo de recordatorios desencadenan estas reacciones?</p> <p>¿Cuánto tiempo le lleva recuperarse?</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>_____</p> <hr/> <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 2 X semana / reactividad pronunciada, excitación sostenida, dificultad considerable para recuperarse</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 C: Evitación persistente de estímulos asociados con el (los) evento(s) traumático(s), que comienza después de el (los) evento(s) traumático(s), como se manifiesta por uno o ambos de los siguientes:

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 <u>evitar pensamientos</u> o <u>sentimientos</u> 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>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p>
---	---

<p>Circule: Evitación = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Con qué frecuencia en el último mes? # de veces _____</p> <hr/> <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>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 <u>evitar cosas que le recuerdan (EVENTO), como ciertas personas, lugares o situaciones?</u></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> <hr/> <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 <u>dificultades para recordar algunas partes importantes de (EVENTO)?</u> (¿Siente que hay lagunas en su memoria sobre [EVENTO]?)</p> <p>¿Qué partes ha tenido dificultad para recordar?</p> <p>¿Considera que debería poder recordar estas cosas?</p> <p>[Si no está claro:] (¿Por qué cree que no puede? ¿Se lastimó la cabeza durante [EVENTO]? ¿Se quedó inconsciente? ¿Estaba intoxicado por alcohol o drogas?) [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>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p>
---	---

<p>[Si aún no está claro:] (¿Esto es simplemente por un olvido normal? ¿O cree que lo ha bloqueado porque sería demasiado doloroso recordarlo?) [Calificar 0 = Ausente, si solo se debe a un olvido normal]</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? (¿Qué partes todavía recuerda?) # de aspectos importantes</p> <p>_____</p> <p>¿Podría recordar estas cosas si lo intentara?</p> <p>Dimensiones clave de calificación = cantidad de evento no recordado / intensidad de incapacidad para recordar</p> <p>Moderado = al menos un aspecto / dificultad importante para recordar claramente presente, algunos recuerdos posibles con esfuerzo</p> <p>Grave = varios aspectos importantes / dificultad pronunciada para recordar, poco recuerdo incluso con esfuerzo</p>	<p>4 Extremo / incapacitante</p>
--	---

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

<p>En el último mes, ¿ha tenido <u>intensas creencias negativas</u> sobre usted, otras personas o el mundo?</p> <p>¿Me puede dar algunos ejemplos? (¿Qué hay sobre creer en cosas como "estoy mal", "hay algo realmente mal conmigo", "nadie es confiable ", "el mundo es completamente peligroso"?)</p> <p>¿Qué tan fuertes son estas creencias? (¿Qué tan convencido está de que estas creencias son realmente ciertas? ¿Puede ver otras formas de pensar al respecto?)</p> <p>Circule: Convicción = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje? % de tiempo _____</p> <p>¿Empezaron o empeoraron estas creencias después de (EVENTO)? (¿Cree que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?)</p> <p>Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <p>Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad de las creencias</p> <p>Moderado = algunas veces (20-30%) / expectativas negativas exageradas claramente presentes, algunas dificultades para considerar creencias más realistas</p> <p>Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / pronunciadas expectativas negativas exageradas, dificultad importante para considerar creencias más realistas</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>
--	---

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. (¿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?)</p> <p>¿Qué hay sobre culpar a otra persona por (EVENTO) o lo que sucedió como resultado de ello? Cuénteme más sobre eso. (¿En qué sentido ve a</p>	<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p>
--	--

<p>[OTROS] como causante(s) de [EVENTO]? ¿Es por algo que hicieron o por algo que cree que deberían haber hecho pero no hicieron?)</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? (¿Otras personas están de acuerdo con usted? ¿Puede ver otras formas de pensar al respecto?)</p> <p>[Calificar 0 = Ausente, si solo culpa al perpetrador, es decir, alguien que deliberadamente causó el evento y daño intencionado]</p> <p>Circule: Convicción = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje? % 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 (50-60%) / culpa pronunciada y distorsionada, dificultad importante para considerar creencias más realistas</p>	<p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>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? (¿Qué sentimientos negativos experimenta?)</p> <p>¿Qué tan fuertes son estos sentimientos negativos?</p> <p>¿Qué tan bien puede manejarlos?</p> <p>[Si no está claro:] (En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo es?)</p> <p>Circule: Emociones negativas = Mínimas Claramente presentes Pronunciadas Extremas</p> <p>¿Cuánto del último mes se sintió de esa manera, en porcentaje? % de tiempo _____</p> <p>¿Estos sentimientos negativos comenzaron o empeoraron después de (EVENTO)? (¿Cree que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?)</p> <p>Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>Dimensiones clave de calificación = frecuencia / intensidad de las emociones negativas Moderado = algunas veces (20-30%) / emociones negativas claramente presentes, algunas dificultades para manejarlas Grave = gran parte del tiempo (50-60%) / emociones negativas pronunciadas, dificultad considerable para manejarlas</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>
---	---

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>¿En qué tipo de cosas ha perdido interés o no hace tanto como solía hacerlo? (¿Algo más?)</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>¿Qué tan fuerte es su pérdida de interés? (¿Seguiría disfrutando de [ACTIVIDADES] una vez que haya empezado?)</p> <p>Circule: Pérdida de interés = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</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>
<p>En general, en el último mes, ¿en cuántas de sus actividades habituales ha estado menos interesado, en porcentaje? % de actividades _____</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 actividades (50-60%) / pérdida pronunciada de interés, poco interés o participación en actividades</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? (¿Con quién se siente más cercano(a)? ¿Con cuántas personas se siente cómodo(a) hablando sobre cosas personales?)</p> <p>Circule: Desapego o distanciamiento = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</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>
<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)? (¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es?) Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <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>	

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 <u>dificultad para experimentar sentimientos positivos</u> 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>Círcule: 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]?</i> <i>¿Cómo es?</i>)</p> <p>Círcule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <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</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 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.

<p>En el último mes, ¿hubo momentos en los que se sintió especialmente irritable o enojado y lo manifestó en su comportamiento?</p> <p>¿Me puede dar algunos ejemplos? (<i>¿Cómo lo manifiesta? ¿Levanta la voz o grita? ¿Lanza o golpea cosas? ¿Empuja o golpea a otras personas?</i>)</p> <p>Círculo: Agresión = Mínima Claramente presente Pronunciada Extrema</p> <p>¿Con qué frecuencia en el último mes? # de veces _____</p> <p>¿Este comportamiento comenzó o empeoró después de (EVENTO)? (<i>¿Crée que está relacionado con [EVENTO]?</i> <i>¿Cómo es eso?</i>)</p> <p>Círcule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <p>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</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>
--	---

16. (E2) Comportamiento imprudente o autodestructivo.

<p>En el último mes, ¿ha habido ocasiones en las que corría más riesgos o hacía cosas que podrían haberle causado daño?</p> <p>¿Me puede dar algunos ejemplos?</p> <p>¿Cuánto de riesgo tomaba? (¿Qué tan peligrosos son estos comportamientos? ¿Fue herido o dañado de alguna manera?)</p> <p>Circule: Riesgo = Mínimo Claramente presente Pronunciado Extremo</p> <p>¿Con qué frecuencia ha tomado este tipo de riesgos en el último mes? # de veces _____</p> <p>¿Este comportamiento 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> <hr/> <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>	<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>
---	---

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?)</p> <p>Circule: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <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 / incapacitante</p>
--	---

18. (E4) Respuesta exagerada de sobresalto.

<p>En el último mes, ¿ha tenido alguna <u>reacción de sobresalto</u>?</p> <p>¿Qué tipo de cosas te hicieron sobresaltarse?</p> <p>¿Qué tan fuertes son estas reacciones de sobresalto? (<i>¿Qué tan fuertes son comparadas con la respuesta de la mayoría de la gente? ¿Hace algo que otras personas notarían?</i>)</p> <p>¿Cuánto tiempo le lleva recuperarse?</p> <p>Círculo: Sobresalto = Mínimo Claramente presente Pronunciado Extremo</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)? (<i>¿Cree que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?</i>)</p> <p>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>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</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?</p> <p>[Si no está claro:] (<i>En general, ¿qué tan problemático es esto para usted? ¿Cómo serían las cosas si no tuviera problemas con la concentración?</i>)</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)? (<i>¿Crees que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es eso?</i>)</p> <p>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><i>¿Qué tipo de problemas? (¿Cuánto tiempo tarda en dormirse? ¿Con qué frecuencia se despierta por la noche? ¿Se despierta antes de lo que desea?)</i></p> <p>¿Cuántas horas totales duerme cada noche?</p> <p>¿Cuántas horas cree que debería estar durmiendo?</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)? (¿Cree que están relacionados con [EVENTO]? ¿Cómo es?) Círculo: Relación con el trauma = Definido Probable Improbable</p> <hr/> <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>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 F: Duración de la perturbación (Criterios B, C, D y E) es más de 1 mes.

21. Inicio de los síntomas

<p>[Si no está claro:] ¿Cuándo comenzó a tener (SÍNTOMAS DE TEPT) que me contó? <i>(¿Cuánto tiempo después del trauma comenzaron? ¿Más de seis meses?)</i></p>	<p># total de meses de retraso en el inicio _____</p> <p>¿Con expresión retardada (> 6 meses)? NO SI</p>
---	---

22. Duración de los síntomas

<p>[Si no está claro:] ¿Cuánto tiempo han durado estos (SÍNTOMAS DEL TEPT)?</p>	<p># total de meses de duración _____</p> <p>Duración más de 1 mes? NO SI</p>
--	---

Criterio G: La perturbación causa angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

23. Malestar subjetivo

<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</p> <p>1 Malestar leve y mínimo</p> <p>2 Moderado, malestar claramente presente pero aún manejable</p> <p>3 Malestar grave y considerable</p>
---	--

	4 Extremo, dificultad incapacitante
--	--

24. Deterioro en el funcionamiento social

<p>En el último mes, ¿estos (SÍNTOMAS DE TEPT) afectaron sus relaciones con otras personas? ¿Cómo es? [Considerar el deterioro en el funcionamiento social informado en los reactivos anteriores]</p>	<p>0 Sin impacto adverso 1 Impacto leve, deterioro mínimo en el funcionamiento social 2 Impacto moderado, deterioro definido pero muchos aspectos del funcionamiento social aún intactos 3 Impacto severo, deterioro marcado, pocos aspectos del funcionamiento social aún intactos 4 Impacto extremo, poco o nada de funcionamiento social</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? (¿Siente que sus [SÍNTOMAS de TEPT] están relacionados con que no trabaje ahora? ¿Cómo es?)</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, sugiera ejemplos como ser padres, tareas domésticas, tareas escolares, trabajo voluntario, etc.] ¿Cómo?</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>
---	---

Calificaciones globales

26. Validez global

<p>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.</p>	<p>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</p>
--	---

27. Gravedad global

<p>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.</p>	<p>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</p>
---	--

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 Ligera 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.</p> <p>¿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>0 Ausente</p> <p>1 Leve / subumbral</p> <p>2 Moderado / umbral</p> <p>3 Grave / notablemente elevado</p> <p>4 Extremo / incapacitante</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?)</p> <p>[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)? (¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es eso?)</p> <p>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:] (¿Las cosas que suceden a su alrededor parecen un sueño o como una escena de una película? ¿Parecen distantes o distorsionadas?)</p> <p>Cuéntame más sobre eso.</p> <p>¿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 conducta? ¿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?)</p> <p>[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)? (¿Crée que está relacionado con [EVENTO]? ¿Cómo es eso?)</p> <p>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>
---	---

Anexo 4. Cuestionario acerca de experiencias durante el terremoto

Nombre _____ Edad _____ Género _____

Durante el sismo del 19 de septiembre del 2017.

1. ¿Dónde te encontrabas?
a. Casa b. Trabajo c. Trasladándote d. Otro
2. ¿Te tocó ver algún edificio colapsar? Si _____ No _____
3. ¿Te tocó ver o saber de alguna persona lesionada? Si _____ No _____
4. ¿Te tocó ver o saber de alguna persona fallecida? Si _____ No _____
5. ¿Te tocó ver o saber algo que te incrementara la angustia o el miedo, además del movimiento de la tierra? Si _____ No _____

-
6. ¿Qué sensación tuviste? Puedes responder tantas como creas conveniente
a. Desesperación b. Tristeza c. Miedo d. Tranquilidad e. Otro
 7. ¿Por alguna razón te tuviste que permanecer en alguna zona afectada después del temblor?
Si _____ No _____

7.1 En caso de responder que si:

- a. Como brigadista b. Tu hogar se vio afectado c. Algún familiar o amigo afectado
- d. Tu lugar de trabajo e. Otra _____

7.2 ¿Qué sensación tenías al estar ahí?

- a. Desesperación b. Tristeza c. Miedo d. Tranquilidad e. Otro

7.3 ¿Te tocó ver alguna persona rescatada viva?

- a. Desesperación b. Tristeza c. Miedo d. Tranquilidad e. Otro

7.4 ¿Te tocó ver alguna persona rescatada fallecida?

- a. Desesperación b. Tristeza c. Miedo d. Tranquilidad e. Otro

8. ¿Usted resultó afectado por el sismo? Si _____ No _____
 a. Desalojo b. Hogar con daños graves pero se puede habitar
 c. Hogar con daños mínimos pero se puede habitar d. Lesión
9. ¿Algún familiar o amigo resultó afectado por el sismo? Si _____ No _____
 a. Desalojo b. Hogar con daños graves pero se puede habitar
 c. Hogar con daños mínimos pero se puede habitar d. Fallecimiento
 e. Lesión
10. ¿Cuántos días después de sismo regresó a sus actividades cotidianas, trabajo, escuela, etc.?
 a) 1-2 días b. 3-5 días c. 5 -7 días d. 1 – 2 semanas e. 3 semanas
11. ¿Después del sismo que sentiste?
 a. Desesperación b. Tristeza c. Miedo d. Tranquilidad e. Otro
12. ¿Cuánto te duró ese sentimiento?
 a. Una semana b. Dos semanas c. Tres semanas d. Un mes
13. ¿Consideras que en el pasado has vivido otro evento traumático? Si _____ No _____
 ¿Cuál? _____
14. ¿Te tocó experimentar el sismo del 19 de septiembre de 1985? Si _____ No _____
15. ¿Sientes que haber experimentado el sismo del 19 de septiembre de 1985 generó alguna reacción particular el pasado 19 de septiembre del 2017? Si _____ No _____
 ¿Cuál? _____

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Afifi, T. O., Enns, M. W., Cox, B. J., Asmundson, G. J., Stein, M. B., & Sareen, J. (2008). Population attributable fractions of psychiatric disorders and suicide ideation and attempts associated with adverse childhood experiences. *American journal of public health, 98*(5), 946–952. doi:10.2105/AJPH.2007.120253
2. American Psychiatric Association, (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Amer Psychiatric Pub Incorporated., Washington, DC.
3. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM (2011). The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology 36*, 415–425.
4. Bernstein DP, Fink L. *Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self Report. Manual*. San Antonio, Tx.: The Psychological Corporation.: Harcourt Brace and Company; 1998.
5. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. (2002). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect 27*, 169-190.
6. Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5* (PCL-5): Development and initial psychometric evaluation. *Journal of Traumatic Stress, 28*: 489 - 498.
7. Bockmühl Y, Patchev AV, Madejska A, Hoffman A, Sousa JC, Sousa N, Holsboer F, Almeida OFX, Spengler D (2015). Methylation at the CpG island shore region upregulates Nr3c1 promoter activity after early-life stress, *Epigenetic 10*:3, 247-257.
8. Borges G, Benjet C, Petukhova M, Medina-Mora ME (2014). Posttraumatic Stress Disorder in a Nationally Representative Mexican Community Sample. *Journal of Traumatic Stress 27*, 323–330.
9. Bryant RA (2017). Acute stress disorder. *Current opinion in Psychology 14*:127-131.
10. Bryant RA, Friedman MJ, Spiegel D, Ursano R, Strain J (2011). A review of acute stress disorder in DSM-5. *Depression and Anxiety 28*:802-817.
11. Bustamante, A. C., Aiello, A. E., Galea, S., Ratanatharathorn, A., Noronha, C., Wildman, D. E., & Uddin, M. (2016). Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression. *Journal of affective disorders, 206*, 181–188. doi:10.1016/j.jad.2016.07.038
12. Cerdá, M., Paczkowski, M., Galea, S., Nemethy, K., Péan, C., & Desvarieux, M. (2013). Psychopathology in the aftermath of the Haiti earthquake: a population-based study of posttraumatic stress disorder and major depression. *Depression and anxiety, 30*(5), 413–424. doi:10.1002/da.22007

13. Creamer M, O'Donnell ML, Pattinson P (2004). The relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder in severely injured trauma survivors. *Behaviour Research and Therapy* 42; 315–328.
14. Dai W, Chen L, Lai Z, Li Y, Wang J, Liu A (2016). The incidence of post-traumatic stress disorder among survivors after earthquakes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 16:188.
15. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F (2005). Stress and the Brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews*, vol 6:463-475.
16. De Quervain D, Schwabe L, Roozendaal B (2017). Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nature Reviews. Neuroscience* vol 18, 7-19.
17. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E (2000). Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry* 1;48(9):940-7.
18. Galatzer-Levy IR, Ma S, Statnikov A, Yehuda R, Shalev AY (2017). Utilization of machine learning for prediction of post-traumatic stress: a re-examination of cortisol in the prediction and pathways to non-remitting PTSD. *Transl Psychiatry* 7, e1070; doi:10.1038/tp.2017.38
19. Galea, S., Nandi, A., & Vlahov, D. (2005). The Epidemiology of Post-Traumatic Stress Disorder after Disasters. *Epidemiologic Reviews*, 27(1), 78–91.
20. Gibb, B. E., Chelminski, I., & Zimmerman, M. (2007). Childhood emotional, physical, and sexual abuse, and diagnoses of depressive and anxiety disorders in adult psychiatric outpatients. *Depression and Anxiety*, 24(4), 256–263. doi:10.1002/da.20238
21. Girgenti, M. J., Hare, B. D., Ghosal, S., & Duman, R. S. (2017). Molecular and Cellular Effects of Traumatic Stress: Implications for PTSD. *Current psychiatry reports*, 19(11), 85. doi:10.1007/s11920-017-0841-3
22. Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of general psychiatry*, 67(2), 113–123. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.186
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. doi:10.1371/journal.pone.0086333
24. Guo J, Wu P, Tian D, Wang X, Zhang W, Zhang X, Qu Z (2014). Post-traumatic Stress Disorder among adult survivors of the Wenchuan Earthquake in China: A repeated cross-sectional study. *Journal of Anxiety Disorders* 28:75–82.

25. Hardt, J., Rutter, M., (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *J. Child Psychol. Psychiatry* 45, 260–273.
26. Heim C, Newport J, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008). The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33, 693–710.
27. Hernández A, Gallardo-Pujol D, Pereda N, Arntz A, Bernstein DP, Gaviria AM, Labad A, Valero J, Gutierrez-Zotes JA. (2012). Initial validation of the Spanish Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: Factor Structure, reliability and association with parenting. *Journal of Interpersonal Violence*, XX(X), 1-21.
28. Holliday R (2006). Epigenetics: A Historical Overview, *Epigenetics* 1, 76-80.
29. Ito M, Takebayashib Y, Suzukic Y, Horikoshia M (2019). Posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5: Psychometric properties in a Japanese population. *Journal of Affective Disorders* 247, 11-19. Doi: 10.1016/j.jad.2018.12.086
30. Juruena MF (2014). Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy Behav* 38:148-59. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.10.020.
31. Karam, E. G. et al. (2014). Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) surveys. *Depress. Anxiety* 31, 130–142
32. Kelley, L. P., Weathers, F. W., McDevitt-Murphy, M. E., Eakin, D. E., & Flood, A. M. (2009). A comparison of PTSD symptom patterns in three types of civilian trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 22(3), 227–235. doi:10.1002/jts.20406
33. Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E. J., Cardoso, G., ... Koenen, K. C. (2017). Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European journal of psychotraumatology*, 8(sup5), 1353383. doi:10.1080/20008198.2017.1353383
34. Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Bromet, E. J., Gureje, O., Karam, E. G., ... WHO World Mental Health Survey Collaborators (2018). The associations of earlier trauma exposures and history of mental disorders with PTSD after subsequent traumas. *Molecular psychiatry*, 23(9), 1892–1899. doi:10.1038/mp.2017.194
35. Koucky EM, Galovski TE, Nixon RDV (2012). Acute Stress Disorder: conceptual issues and treatment outcomes. *Cognitive and Behavioral Practice* 19:437-450.
36. Krüger-Gottschalk, A., Knaevelsrud, C., Rau, H., Dyer, A., Schäfer, I., Schellong, J., & Ehring, T. (2017). The German version of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): psychometric properties and diagnostic utility. *BMC psychiatry*, 17(1), 379. doi:10.1186/s12888-017-1541-6
37. Labonté B, Azoulay N, Yerko V, Turecki G, Brunet A (2014). Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry* 4, e368; doi:10.1038/tp.2014.3.
38. Lamothe, J., Fortin, C., Fortin, M., Lapierre, S., & Guay, S. (2019). Identifying crime victims vulnerable to persistent depressive symptoms: Results from a

- secondary analysis. *Journal of Affective Disorders*, 255, 23–26. doi:10.1016/j.jad.2019.05.019
39. Lovallo WR, Farag NH, Sorocco KH, Cohoon AJ, Vincent AS (2012). Lifetime Adversity Leads to Blunted Stress Axis Reactivity: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Biol Psychiatry* 15; 71(4): 344–349. doi:10.1016/j.biopsych.2011.10.018.
40. MacDonald K, Thomas ML, Sciolla AF, Schneider B, Pappas K, Bleijenberg G, et al (2016). Minimization of Childhood Maltreatment is Common and Consequential: Results from a Large, Multinational Sample Using the Childhood Trauma Questionnaire. *PLoS ONE* 11(1):3014658.1036.
41. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado, 4a. ed, (DSM-IV-TR), (2000). American Psychiatric Association, 2000. Traducción de editorial Masson, Barcelona, España.
42. Matic G, Milutinovic DV, Nestorov J, Elakovic I, Jovanovic SM, Perisic T, Dunderski J, Damjanovic S, Knezevic G, Spiric Z, Vermetten E, Savic 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 & Biological Psychiatry* 43;238–245
43. Medina-Mora, Ma. Elena, Borges-Guimaraes, Guilherme, Lara, Carmen, Ramos-Lira, Luciana, Zambrano, Joaquín, & Fleiz-Bautista, Clara. (2005). Prevalencia de sucesos violentos y de trastorno por estrés postraumático en la población mexicana. *Salud Pública de México*, 47(1), 8-21.
44. Mętel, D., Arciszewska, A., Daren, A., Frydecka, D., Cechnicki, A., & Gawęda, Ł. (2019). Resilience and cognitive biases mediate the relationship between early exposure to traumatic life events and depressive symptoms in young adults. *Journal of Affective Disorders*. doi:10.1016/j.jad.2019.05.008
45. Miller GE, Chen E, Zhou ES (2007). If it goes up, must it come down? Chronic Stress and the hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis in Humans. *Psychological Bulletin* 133, 1:25-45.
46. Mulligan CJ (2016). Early Environments, Stress, and the Epigenetics of Human Health. *Annu Rev Anthropol*, 45:233-49.
47. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 3(2):97-106.
48. Orozco R, Borges G, Benjet C, Medina-Mora ME, López-Carrillo L (2008). Eventos traumáticos de vida y trastorno de estrés postraumático en adolescentes mexicanos: resultados de encuesta. *Salud Publica Mex* 2008;50 supl 1:S29-S37
49. Pariante CM, Miller AH (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry* Volume 49, 5(1):391-404.

50. Pepin MC, Beaulieu S, Barden N (1989). Antidepressants regulate glucocorticoid receptor messenger RNA concentrations in primary neuronal cultures. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 6, 77–83.
51. Pereira-Lima, K., Loureiro, S. R., Bolsoni, L. M., Apolinario da Silva, T. D., & Osório, F. L. (2019). Psychometric properties and diagnostic utility of a Brazilian version of the PCL-5 (complete and abbreviated versions). *European journal of psychotraumatology*, 10(1), 1581020. doi:10.1080/20008198.2019.1581020
52. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmänn A, Nicastro R, Guillaume S, Mouthon D, Stouder C, Dieden K, Huguelet P, Courtet P, Malafosse A (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry* 1, e59; doi:10.1038/tp.2011.60; published online 13 December 2011
53. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, Mutabaruka J, Mutesa L, Stenz L, Malafosse A, Karege F (2014). The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15: 334–345
54. Raison CL, Miller AH (2003). When Not Enough is Too Much: The role of insufficient glucocorticoid Signaling in the pathophysiology of Stress-related Disorders. *Am J Psychiatry* 160:1554-1565.
55. Roncone R, Giusti L, Mazza M, Bianchini V, Ussorio D, Pollice R, Casacchia M (2013). Persistent fear of aftershocks, impairment of working memory, and acute stress disorder predict post-traumatic stress disorder: 6-month follow-up of help seekers following the L'Aquila earthquake. *SpringerPlus* 2:636.
56. Rothman KJ (2012). *Epidemiology: an introduction*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 268 p.
57. Rytwinski, N. K., Scur, M. D., Feeny, N. C., & Youngstrom, E. A. (2013). The Co-Occurrence of Major Depressive Disorder Among Individuals With Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Journal of Traumatic Stress*, 26(3), 299–309. doi:10.1002/jts.21814
58. 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. doi:10.3233/DMA-2011-0764
59. Sareen J. (2014). Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59(9), 460–467. doi:10.1177/070674371405900902
60. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G (1998). The MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 20): 22-23. ^[11]_[SEP]

61. Sherin JE, Nemeroff CB (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13; 3, 263-278.
62. van Zuiden M , Geuze E , Maas M , Vermetten E , Heijnen CJ , Kavelaars A (2009). Deployment-related severe fatigue with depressive symptoms is associated with increased glucocorticoid binding to peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 23:1132–1139.
63. Van Zuiden M, Geuze E, Willemsen HJLM, Vermetten E, Maas M, Amarouchi K, Kavelaars A, Heijnen CJ (2012). Glucocorticoid Receptor Pathway Components Predict Posttraumatic Stress Disorder Symptom Development: A Prospective Study. *BIOL PSYCHIATRY*;71:309 –316
64. Van Zuiden M, Geuze E, Willemsen HJLM, Vermetten E, Maas M, Heijnen CJ, Kavelaars A (2011). Pre-Existing High Glucocorticoid Receptor Number Predicting Development of Posttraumatic Stress Symptoms After Military Deployment. *Am J Psychiatry* 168:89-96.
65. Weathers, F.W., Blake, D.D., Schnurr, P.P., Kaloupek, D.G., Marx, B.P., & Keane, T.M. (2013). *The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5)*. Obtenido desde: www.ptsd.va.gov.
66. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7(8):847-854.
67. Wild J, Smith KV, Thompson E, Béar F, Lommen MJ, Ehlers A (2016). A prospective study of pre-trauma risk factors for post-traumatic stress disorder and depression. *Psychol Med* 46(12):2571-82. doi: 10.1017/S0033291716000532.
68. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL Jr, Mason JW (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis.* 178(6):366-369.
69. Yehuda R, Boisoneau D, Mason J.W., Giller E.L. (1993). Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders. *Biol. Psychiatry.*, 34 pp. 18-25
70. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E, Flory JD, Buxbaum JD, Meaney MJ, Bierer LM (2013). Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in Psychiatry.* vol 4, art 118.
71. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, Flory JD, Bierer LM, Meaney MJ (2014). Influences of Maternal and Paternal PTSD on Epigenetic Regulation of the Glucocorticoid Receptor Gene in Holocaust Survivor Offspring. *Am J Psychiatry*, 171:872–880)
72. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM, Henn-Haase C, Lehrner A, Desarnaud F, Makotkine I, Daskalakis NP, Marmar CR, Meaney MJ (2015). Lower Methylation of

- Glucocorticoid Receptor Gene Promoter 1F in Peripheral Blood of Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 77:356–364
73. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. Doi:10.1038/nrdp.2015.57.
74. Yehuda R (2002). Post-Traumatic Stress Disorder. *New England Journal of Medicine*; 346(2):108-114.
75. Zhou X, Kang L, Sun X, Song H, Mao W, Huang X, Zhang Y, Li J (2013). Prevalence and risk factors of post-traumatic stress disorder among adult survivors six months after the Wenchuan earthquake. *Comprehensive Psychiatry* 54:493–499.
76. Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N, Cwikel-Hamzany S, Matar MA, Kaplan Z, Yehuda R, Cohen H (2011). High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *European Neuropsychopharmacology* 21, 796-809.

