

V Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología
XX Jornadas de Investigación Noveno Encuentro de Investigadores en
Psicología del MERCOSUR. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos
Aires, Buenos Aires, 2013.

Tratamiento combinado para el Trastorno por Estrés Postraumático: una revisión sobre su eficacia.

Fittipaldi, Sol, Pérez, Mariana, Colombo, María Cecilia, Donatti, Sofía,
Rosales, Ma. Guadalupe, Martini, Sabrina, D'alessandro, Fabian,
Etchevers, Martín y Garay, Cristian Javier.

Cita:

Fittipaldi, Sol, Pérez, Mariana, Colombo, María Cecilia, Donatti, Sofía,
Rosales, Ma. Guadalupe, Martini, Sabrina, D'alessandro, Fabian,
Etchevers, Martín y Garay, Cristian Javier (2013). *Tratamiento
combinado para el Trastorno por Estrés Postraumático: una revisión
sobre su eficacia*. V Congreso Internacional de Investigación y Práctica
Profesional en Psicología XX Jornadas de Investigación Noveno
Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Facultad de
Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-054/213>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/edbf/dfe>

*Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso
abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su
producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite:
<https://www.aacademica.org>.*

TRATAMIENTO COMBINADO PARA EL TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO: UNA REVISIÓN SOBRE SU EFICACIA

Fittipaldi, Sol; Pérez, Mariana; Colombo, María Cecilia; Donatti, Sofía; Rosales, Ma. Guadalupe; Martini, Sabrina; D'alessandro, Fabian; Etchevers, Martín; Garay, Cristian Javier
UBACyT, Universidad de Buenos Aires

Resumen

El Tratamiento Combinado (TC) se define como la aplicación de una terapia psicológica y otra farmacológica en un mismo plan de tratamiento para una determinada patología. El presente trabajo es una revisión de los estudios de resultados publicados en los últimos 10 años sobre el TC para el Trastorno por Estrés Posttraumático (TEPT) en adultos. Se incluyeron 5 estudios controlados y aleatorizados. La evidencia disponible actualmente es insuficiente para determinar la superioridad del TC para el TEPT sobre la monoterapia.

Palabras clave

Tratamiento combinado, Trastorno por estrés posttraumático, TEPT, Psicoterapia, Farmacoterapia

Abstract

COMBINATION TREATMENT FOR POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER: A REVIEW OF ITS EFFECTIVENESS

Combined Treatment (CT) is defined as the application of a psychological therapy and a pharmacological therapy in the same treatment plan for a given pathology. This paper is a review of the outcome research published in the last 10 years referred to the CT for Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in adults. It included 5 randomized controlled trials. The evidence available is insufficient to determine the superiority of CT for PTSD over monotherapy.

Key words

Combined treatment, Posttraumatic stress disorder, PTSD, Psychotherapy, Pharmacotherapy

Introducción

En el campo de la salud mental, se denomina Tratamiento Combinado (TC) a la aplicación de una terapia psicológica y otra farmacológica en un mismo plan de tratamiento para determinada patología (Garay, Hornes, Martini, Rosales, & Etenberg, 2011). Según Segal, Vicent y Levittal (2002), existen tres modalidades de combinación de tratamientos: simultánea, secuencial y alternada. En la primera, se aplican desde el inicio el tratamiento psicológico y el farmacológico al mismo tiempo, para lograr la remisión del trastorno. En la combinación secuencial, se implementan dos tratamientos en diferentes fases en función de los resultados: cuando el paciente responde al primer tratamiento aplicado, se efectúa el segundo con el objetivo de conseguir la remisión completa del trastorno. Por último, en la combinación alternada, se aplica el primer tratamiento, y cuando se alcanza la remisión del trastorno, se implementa el segundo para prevenir recurrencias. (Garay, Fabrissin, Korman, Hornes, Etenberg, D'Alessandro, et al., 2011).

El presente trabajo es una revisión de la literatura científica referida a la combinación de tratamientos farmacológicos y psicológicos en el Trastorno por Estrés Posttraumático (TEPT). Los criterios del DSM IV TR (APA, 2000) centran la definición del TEPT en dos cuestiones: en primer lugar, la exposición, ya sea en forma presencial o a través del relato de terceros a un acontecimiento traumático definido como un evento en el cual ha habido muertes o amenazas para la propia integridad física o la de los demás; y en segundo lugar, la existencia de una respuesta de temor, desesperanza u horror intensos por parte del individuo. Los pacientes diagnosticados con TEPT reexperimentan insistentemente el acontecimiento traumático (por ejemplo a través de recuerdos, sueños recurrentes, alucinaciones) lo cual provoca un intenso malestar, y tienden a evitar estímulos asociados al trauma. Además, a partir del hecho, los pacientes pueden ver incrementados sus niveles de activación (*arousal*), y contraer un grado de padecimiento subjetivo que desemboque en el deterioro de áreas importantes de la vida.

Es un trastorno que presenta elevados índices de comorbilidad con otros cuadros psiquiátricos, ya sean de ansiedad, del estado del ánimo, abuso de sustancias o trastornos de personalidad (APA, 2004), y que en EE.UU. cuenta con una tasa de prevalencia anual del 3,5% (Kessler, Chiu, Demler, & Walters, 2005). En cuanto a la situación en Latinoamérica, si bien no se encontraron datos locales, puede citarse el caso de Chile, donde en un estudio realizado por Pérez Benítez Vicente, Zlotnic, Kohn, Johnson, Valdivia et al. (2008) se halló una tasa de prevalencia de TEPT en la población chilena mayor de 15 años, de 4.4% (2.5% para hombres y 6.2% para mujeres).

Respecto de su tratamiento, tanto las revisiones bibliográficas (Garay, Fabrissin, et al., 2011; Jeffreys, Capehart & Friedman, 2012; Jonas, Cusack, Forneris, Wilkins, Sonis, Middleton, et al., 2013; Würz & Sungur, 2009a; Würz & Sungur, 2009b;) como las guías clínicas (APA, 2004; NICE, 2005; NHMCR, 2007; ISTSS, 2008; IOM, 2008; VA/DoD, 2010) concuerdan en que la primera elección para el TEPT en adultos es el tratamiento psicológico, especialmente, la terapia de exposición prolongada (Foa & Kozak, 1986). Otros tratamientos psicológicos y farmacológicos con fuerza de evidencia moderada son: terapia de procesamiento cognitivo, terapia cognitiva, terapias cognitivo-conductuales combinadas, EMDR, terapia de exposición narrativa, fluoxetina, paroxetina, sertralina, topiramato, y venlafaxina (Jonas et al., 2013). Respecto a la combinación de tratamientos psicológicos y farmacológicos, la evidencia sería insuficiente para determinar si es más efectiva que cada una de estas intervenciones por separado (Hetrick, Purcell, Garner, & Parslow, 2010; Jonas et al., 2013).

Aunque el TC es de uso frecuente en la práctica clínica cotidiana (Fabrissin, & Garay, 2003; Torrente, 2006), no posee el mismo apoyo por parte de los estudios de eficacia y efectividad, tal como

sucede con las monoterapias psicológicas y farmacológicas (Thase, & Jindal, 2004). En un estudio realizado por Garay, Fabrissin y Etchevers (2008), se encontró que la mayoría de los profesionales de la salud mental del Área Metropolitana de Buenos Aires incluidos en la muestra obtenían los criterios para indicar TC en contextos informales (práctica clínica e intercambio con otros profesionales). Esto último sugiere que los profesionales de la salud mental se apoyan en criterios intuitivos y heterogéneos a la hora de utilizar TC (Garay, Hornes, et al., 2011), lo cual evidencia la importancia de ampliar el número de investigaciones destinadas a indagar la eficacia y efectividad del TC.

Metodología

La revisión bibliográfica se realizó en las bases de datos EBSCO, PubMed, Cochrane, Scielo, Redalyc, ProQuest, Science Direct, Clacso y listados de referencias de la literatura publicada.

Las palabras clave utilizadas fueron: "posttraumatic stress disorder", "combined treatment", "psychological treatment" y "pharmacological treatment".

La búsqueda se orientó hacia estudios de resultados publicados en los últimos 5 años realizados con población adulta. Dada la escasez de literatura encontrada que cumpliera con los criterios de inclusión, optamos por extender el período temporal a 10 años.

Resultados

Encontramos 5 ensayos controlados y aleatorizados publicados desde 2003 que evalúan la eficacia del tratamiento combinado para el TEPT en adultos (ver tabla 1).

Tabla 1. Estudios clínicos controlados sobre el TC del TEPT.

Autores	Año	N	Grupos	Resultados	Conclusiones
Otto et al.	2003	10	1) Sertralina 2) Sertralina + TCC grupal	Se encontraron ventajas a favor del TC en la reducción de síntomas de TEPT y ansiedad.	El TC conlleva un beneficio adicional para pacientes refractarios a un tratamiento farmacológico previo.
Rothbaum et al.	2006	88	<u>Fase 1:</u> Sertralina <u>Fase 2:</u> 1) Sertralina 2) Sertralina + EP	La sertralina sola condujo a una reducción significativa de la severidad del TEPT, depresión y ansiedad. Los pacientes que habían respondido parcialmente al tratamiento con sertralina y recibieron el agregado de EP mostraron una reducción en la severidad del TEPT.	El agregado de EP tiene un efecto beneficioso para los pacientes con TEPT que muestran una respuesta parcial al tratamiento con medicación sola.
Simon et al.	2008	67	<u>Fase 1:</u> EP <u>Fase 2:</u> 1) EP + paroxetina CR 2) EP + placebo	No se observaron diferencias significativas entre los grupos.	Paroxetina CR, en comparación con placebo, no otorga una mejoría adicional a pacientes con TEPT refractarios a EP inicial.
Kleine et al.	2011	67	1) EP + d-cycloserina (DCS) 2) EP + placebo	El tratamiento con EP produjo una reducción de los síntomas de TEPT en ambos grupos. Los pacientes que tenían un TEPT más severo y necesitaron completar todas las sesiones de EP se beneficiaron del agregado de DCS mostrando una mayor reducción de síntomas que los pacientes que recibieron placebo.	El agregado de DCS podría ser una opción de tratamiento para pacientes refractarios a una EP inicial.
Shneier et al.	2012	37	<u>Fase 1:</u> 1) EP + paroxetina 2) EP + placebo <u>Fase 2:</u> 1) paroxetina 2) placebo	Los pacientes tratados con EP + paroxetina mostraron ventajas significativas en la reducción de síntomas de TEPT, remisión del estado, velocidad de respuesta y calidad de vida. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes que continuaron con el tratamiento aleatorio.	Combinar TCC focalizada en el trauma con medicación sería una estrategia de tratamiento inicial más eficaz que la TCC sola para TEPT.

TEPT= Trastorno por Estrés Postraumático. TC: Tratamiento Combinado. TCC = Terapia Cognitivo-Conductual. EP = Exposición Prolongada.

Rothbaum, Cahill, Foa, Davidson, Compton, Connor, et al. (2006), implementaron una estrategia de combinación secuencial para investigar si el agregado de terapia de exposición prolongada a pacientes previamente tratados con sertralina resultaba más beneficioso que continuar con la medicación sola. Para la muestra seleccionaron 88 adultos con diagnóstico de TEPT según los criterios del DSM-IV. La mayoría de los traumas reportados eran abuso sexual, abuso físico y muerte de un ser significativo. En una primera fase, todos los sujetos recibieron 10 semanas de tratamiento con sertralina sola. En una segunda fase, 65 pacientes continuaron bajo tratamiento por 5 semanas más, asignados al azar a dos condiciones: 31 pacientes siguieron recibiendo sertralina sola y 34 pacientes recibieron, además, 2 sesiones semanales de exposición prolongada de entre 90 y 120 minutos cada una. Los resultados indican que luego de 10 semanas de tratamiento con sertralina sola, los pacientes mostraron una reducción significativa en la severidad del TEPT, depresión y ansiedad. Las posteriores 5 semanas de tratamiento con sertralina sola no resultaron en mejorías adicionales en ninguna de esas medidas. El agregado de 10 sesiones de exposición prolongada resultó en una reducción de la severidad del TEPT (no así en las medidas de depresión y ansiedad) para los pacientes que habían respondido parcialmente al tratamiento con sertralina. Sin embargo, aún mostraban mayor severidad en los síntomas de TEPT que aquellos que respondieron excelentemente a la medicación.

Este resultado está en consonancia con un estudio piloto previo realizado por Otto, Hinton, Korbly, Chea, Gershuny y Pollack (2003), en el cual 10 pacientes con TEPT (según DSM-IV), refractarios a un tratamiento farmacológico previo, se beneficiaron del tratamiento combinado. El estudio incluyó 2 grupos de refugiados Camboyanos: 5 pacientes recibieron tratamiento con sertralina sola y 5 pacientes recibieron además 10 sesiones de terapia cognitivo-conductual en formato grupal. La medida de resultado primaria fue la severidad de los síntomas de TEPT. Como medidas secundarias se incluyeron la severidad de los síntomas de depresión y ansiedad. El tratamiento combinado resultó más ventajoso en todas las medidas, en comparación al tratamiento con sertralina sola. La única variable que se redujo por igual en ambos grupos fue la severidad de los síntomas depresivos.

Simon, Connor, Lang, Rauch, Krulwicz, LeBeau, et al. (2008) implementaron una estrategia de combinación secuencial inversa a la utilizada por Rothbaum et al. (2006) y Otto et al. (2003) para evaluar si el agregado de paroxetina CR mejoraba la tasa de respuesta en pacientes con TEPT refractarios a la terapia de exposición prolongada inicial. Es decir, en la primera fase del estudio, 67 adultos diagnosticados con TEPT según el DSM-IV recibieron 8 sesiones individuales de terapia de exposición prolongada en un período de 4 a 6 semanas. En la segunda fase, 23 pacientes que permanecían sintomáticos fueron asignados al azar a 5 sesiones adicionales de exposición prolongada combinada con paroxetina CR o placebo. Al finalizar el tratamiento, no se encontró una mejoría adicional en ninguno de los dos grupos.

Kleine, Hendriks, Kusters, Broekman y Minnen (2011) investigaron si la combinación con d-cycloserina (DCS) aumentaba la eficacia del tratamiento con exposición prolongada para el TEPT. Seleccionaron 67 pacientes con TEPT (según criterios del DSM-IV) cuyos traumas se debían mayormente a abuso sexual infantil. Les administraron aleatoriamente DCS (n 24) o placebo (n 21) una hora antes de cada sesión de exposición prolongada de 30 minutos. Los resultados demuestran que la EP fue efectiva en la reducción de síntomas de TEPT en ambos grupos, es decir, la DCS no aumentó los efectos globales del tratamiento. No obstante, los análisis exploratorios se-

sión tras sesión revelaron que la DCS, en comparación con placebo, produjo una mayor reducción de los síntomas en un subgrupo de pacientes que tenían un TEPT pre-tratamiento más severo y necesitaron completar todas las sesiones de exposición prolongada planeadas, lo cual se mantuvo 3 meses después (seguimiento). En cambio, los pacientes que mejoraron en los inicios del tratamiento y no requirieron completarlo, no obtuvieron una mejoría adicional relacionada con la medicación. En conclusión, los pacientes con TEPT más severo y refractarios a un tratamiento inicial con exposición prolongada, podrían beneficiarse con el agregado de DCS.

También con una estrategia de combinación simultánea, Shneier, Neria, Pavlicova, Hembree, Suh, Amsel, et al. (2012), compararon la combinación de medicación y terapia cognitivo-conductual con la terapia cognitivo-conductual sola en inicio del tratamiento del TEPT. En primera instancia, 37 adultos sobrevivientes del ataque al World Trade Center de septiembre 2001, diagnosticados con TEPT según el DSM-IV, fueron asignados al azar a 10 semanas de tratamiento con exposición prolongada combinada con paroxetina o placebo. Con el objetivo de evaluar el mantenimiento de los cambios, luego de la décima semana se discontinuó la exposición prolongada, permaneciendo los pacientes con 12 semanas adicionales del tratamiento aleatorio (paroxetina o placebo). En la evaluación de resultados posterior al tratamiento inicial de 10 semanas, los pacientes tratados con exposición prolongada y paroxetina mostraron ventajas significativas tanto en las medidas primarias (mejorías en los síntomas de TEPT y remisión del estado) como secundarias (velocidad de respuesta y calidad de vida), en comparación con los pacientes tratados con exposición prolongada y placebo. Ambos grupos mejoraron en los puntajes de depresión. El subconjunto de 22 pacientes que continuaron y finalizaron el tratamiento aleatorio (paroxetina o placebo) por 12 semanas no mostró diferencias entre los grupos. Los autores concluyen que combinar TCC focalizada en el trauma con medicación sería una estrategia de tratamiento inicial más eficaz que la TCC sola para TEPT.

Discusión

A partir de la revisión realizada sobre la eficacia de la evidencia de tratamientos combinados para el TEPT, es posible concluir que no contamos con suficientes ensayos controlados con asignación aleatoria, por lo cual no hay pruebas disponibles para apoyar o refutar la efectividad de la terapia psicológica y el tratamiento farmacológico combinados en comparación con cualquiera de estas intervenciones por separado. Los escasos estudios que se encontraron, cuentan con limitaciones metodológicas importantes para evaluar el tratamiento combinado, ya que ninguno de los ensayos cuenta con el diseño factorial mínimo de 4 grupos (TC, fármaco, psicoterapia y placebo) (Klerman et al., 1994). Y si tomamos un criterio metodológico más exigente, ninguno ha cumplido con los requisitos para el diseño óptimo que consta de 6 grupos: TC, psicoterapia + placebo, psicoterapia, fármaco, placebo, sin tratamiento (Garay et al., 2011).

Varios de los ensayos incluidos en la presente revisión utilizan una estrategia de combinación secuencial, indicando en qué momento se implementó el tratamiento combinado. Tanto el estudio piloto de Otto et al. (2003) y el de Rothbaum et al. (2006) utilizaron tratamiento combinado en la segunda fase, adicionando en ésta la exposición prolongada, y resultando esta combinación de tratamientos ventajosa. Parece no haber tanto acuerdo en la efectividad si el tratamiento adicionado en la segunda fase es el farmacológico (Simon et al. 2008).

Por otro lado, el ensayo de Schneier et al. (2012) ofrece evidencia

de que combinar simultáneamente TCC focalizada en el trauma con medicación sería una estrategia de tratamiento inicial más eficaz que la TCC sola para TEPT, probablemente reflejando mecanismos aditivos. La psicoterapia actuaría a través del aprendizaje, incluyendo procesos básicos de extinción de las respuestas condicionadas y un reaprendizaje de esquemas cognitivos relacionados con el trauma, mientras que la medicación trabajaría disminuyendo la recaptación presináptica de serotonina, lo cual lleva a una estabilización de los circuitos del sistema nervioso central que median la hiperactivación y activación de recuerdos condicionados por un estímulo aversivo. Asimismo, y en concordancia con muchas guías clínicas (APA, 2004; NICE, 2005), Kleine et al. (2011) sostienen que el agregado de medicación al tratamiento con exposición prolongada podría ser una opción para los pacientes con TEPT más severo, que necesitan un tratamiento más prolongado. Esto podría deberse a que un alto grado de angustia dificultaría un nuevo aprendizaje verbal o el éxito de estrategias no farmacológicas al inicio de tratamiento.

Es relevante considerar que en este trabajo no se han diferenciado los tipos de trauma sufridos por las diversas poblaciones de los estudios, siendo algo a estudiar en futuras investigaciones. También nos importa destacar que en la actualidad no contamos con tasas de prevalencia ni estudios de tratamientos combinados locales para TEPT, siendo esto una limitación para pensar cuál es el grado de aplicabilidad de lo expuesto en nuestra población, así como también los motivos por los cuales profesionales de la Salud Mental de nuestro país aplican un tratamiento combinado o los mismos de manera aislada, ya que parece deberse más a meros criterios intuitivos que a aplicación o seguimiento de guías clínicas. Por último cabe considerar cuán accesible resulta en nuestro sistema de salud local la asistencia por parte de los terapeutas altamente calificados en TCC, así como la medicación recomendada para TEPT, y si esto podría llegar a ser un factor determinante a la hora de decidir que tratamiento aplicar, tal como las preferencias del paciente.

Para tratar el TEPT se recomienda el uso de tratamientos basados en la evidencia, siendo la misma suficiente sólo para apoyar la eficacia de terapias basadas en la exposición, tanto en la primera como en la segunda fase del tratamiento. Lamentablemente no contamos con evidencia suficiente para determinar si la combinación de tratamientos psicológicos y farmacológicos es mejor que la aplicación de monoterapia en alguna fase del tratamiento. Concluimos manifestando la necesidad de investigar la eficacia del TC para el TEPT, pudiendo comparar esta modalidad con modalidades separadas y grupos control en diversos momentos del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association (APA) (2000) Diagnostic and statistical Manual on mental disorder (4th ed., text revision). Washington DC: Autor.

American Psychiatric Association (2004) Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Psychiatry online, doi: 10.1176/appi.books.9780890423363.52257.

Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australian Centre for Posttraumatic Mental Health (2007) Australian Guidelines for the Treatment of Adults with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. Recuperado el día 2 de marzo de 2013 de <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/mh13syn.htm>.

Committee on Treatment of Posttraumatic Stress Disorder, Institute of Medicine (2008) Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: An Assessment

of the Evidence. Washington, DC: National Academies Press.

Fabrissin, J. y Garay, C. (2003) Tratamientos de la depresión con apoyo empírico y su posible combinación. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 12 (1), 33-55.

Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychological Bulletin*, 99, 20-35.

Garay, C.J., Fabrissin, J. y Etchevers, M. (2008) Combinación de tratamientos en salud mental. La perspectiva de profesionales en formación en la Ciudad de Buenos Aires. *Memorias de las XV Jornadas de Investigación*, tomo I, 40-41. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

Garay, C.J., Fabrissin, J., Korman, G., Hornes, A., Etenberg, M.; D'Alessandro, F. y Etchevers, M. (2011a) Combinación de tratamientos en el abordaje de los trastornos de ansiedad. *Investigaciones en Psicología*, 16 (2), 63-79.

Garay, C.J., Hornes, A., Martini, S., Rosales, G. y Etenberg, M. (2011b) Tratamiento Combinado en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: una revisión sobre su eficacia. V Congreso Marplatense de Psicología. Facultad de Psicología, Universidad de Mar del Plata.

Hetrick, S.E., Purcell, R., Garner, B. y Parslow, R. (2010) Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7. doi: 10.1002/14651858.CD007316.pub2.

Jeffreys, M., Capehart, B. y Friedman, M.J. (2012) Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: Review with clinical applications. *J Rehabil Res Dev*, 49 (5), 703-16.

Jonas, D.E., Cusack, K., Forneris, C.A., Wilkins, T.M., Sonis, J., Middleton, J.C., Feltner, C., Meredith, D., Cavanaugh, J., Brownley, K.A., Olmsted, K.R., Greenblatt, A., Weil, A. y Gaynes, B.N. (2013) Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK137702/>

Jun, J.J., Zoellner, L.A. y Feeny N.C. (2013) Sudden gains in prolonged exposure and sertraline for chronic PTSD. *Depression and Anxiety*, doi: 10.1002/da.22119.

Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O. y Walters, E.E. (2005) Prevalence, Severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) *Archives of General Psychiatry*, 62 (6), 617-27.

Kleine, R., Hendriks, G., Kusters, W., Broekman, T. y Minnen A. (2012) A Randomized Placebo-Controlled Trial of D-Cycloserine to Enhance Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 71 (11), 962-968.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) Post-traumatic stress disorder (PTSD): the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline 26. Recuperado el día 2 de marzo de 2013 de <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg026quickrefguide.pdf>

Otto, M.W., Hinton, D., Korbly, N.B., Chea, A., B., P., Gershuny, B.S. y Pollack, M.H. (2003) Treatment of pharmacotherapy-refractory posttraumatic stress disorder among Cambodian refugees: a pilot study of combination treatment with cognitive-behavior therapy vs sertraline alone. *Behaviour Research and Therapy*, 41(11), 1271-6.

Pérez Benítez, C.I., Vicente, B., Zlotnic, C., Kohn, R., Johnson, J., Valdivia, S., et al. (2009) Estudio epidemiológico de sucesos traumáticos, trastorno de estrés post-traumático y otros trastornos psiquiátricos en una muestra representativa de Chile. *Salud Mental*, 32(2): 145-153.

Rothbaum, B.O., Cahill, S.P., Foa, E.B., Davidson, J.R., Compton, J., Connor, K.M., Astin, M.C. y Hahn, C.G. (2006) Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 19(5), 625-38.

Schneier, F.R., Neria, Y., Pavlicova, M., Hembree, E., Suh, E.J., Amsel, L. y Marshall, R.D. (2012) Combined prolonged exposure therapy and paroxetine

ne for PTSD related to the World Trade Center attack: a randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, 169(1), 80-8, doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11020321

Segal, Z., Vicent, P. y Levitt, A. (2002) Efficacy of combined, sequential and crossover psychotherapy and pharmacotherapy in improving outcomes in depression. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 27 (4), 281-290

Simon, N.M., Connor, K.M., Lang, A.J., Rauch, S., Krulewicz, S., LeBeau, RT., Davidson, JR., Stein, MB., Otto, MW., Foa, EB. y Pollack, MH. (2008) Paroxetine CR augmentation for posttraumatic stress disorder refractory to prolonged exposure therapy. *The Journal of Clinical Psychiatry*; 69(3), 400-5.

Thase, M. y Jindal, R. (2004) Combining psychotherapy and psychopharmacology for treatment of mental disorders. En Lambert, M. (Ed.), *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change* (5th ed.), (pp. 743-766) New York: Wiley.

The Management of Post-Traumatic Stress Working Group (2010) VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Post-Traumatic Stress. Recuperado el día 2 de marzo de 2013 de <http://www.healthquality.va.gov/PTSD-FULL-2010c.pdf>

The National Center for PTSD (2008) Treatments for PTSD: Understanding the Evidence. *PTSD Research Quarterly*. 19 (3) Recuperado el día 2 de marzo de 2013 de <http://www.ptsd.va.gov/professional/newsletters/research-quarterly/V19N3.pdf>

Würz A, y Sungur M (2009a) Does Pharmacotherapy support or hinder psychotherapy? Questions, problems, mastery and expertise. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19(1), 97-101.

Würz, A. y Sungur, M. Z. (2009b) Combining cognitive behavioural therapy and pharmacotherapy in the treatment of anxiety disorders: true gains or false hopes?. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 19 (4), 436-446.