

REVISIÓN

Psiconeurobiología de la resiliencia

GUSTAVO E. TAFET

GUSTAVO E. TAFET
Doctor en medicina,
especialista en psiquiatría,
Universidad de Buenos Aires.
Departamento de Psiquiatría y
Neurociencias,
Universidad Maimónides,
Buenos Aires.

La respuesta adaptativa a una situación de estrés agudo sólo puede resultar eficaz en el corto plazo si es seguida por los cambios homeostáticos necesarios para completar y concluir la respuesta requerida por esa situación de demanda aguda, concreta y específica. Cuando dichos cambios no se producen, comienzan a surgir los efectos nocivos propios de una respuesta excesiva e incontrolada, lo que se traduce en cierta carga alostática. Este proceso puede variar de manera considerable entre diferentes individuos. Por eso es que, en presencia de una misma situación de estrés, ciertas personas pueden responder de modo potencialmente resiliente, y otras de modo francamente vulnerable. En el tratamiento de diversos trastornos que son consecuencia del estrés crónico, la posibilidad de identificar perfiles psiconeurobiológicos acordes con un modo de respuesta resiliente --en contraste con modos vulnerables-- puede proporcionar importantes estrategias para la búsqueda de abordajes terapéuticos más eficaces.

Palabras clave: Estrés -- Depresión -- Resiliencia.

Psiconeurobiology of resilience

The adaptive response to acute stress may be successful in the short term, only if it is followed by the necessary homeostatic changes aimed at fulfilling an adaptive response restricted to acute and specific demands. In case it is not restricted, the negative consequences of excessive and uncontrolled responses may result in various deleterious effects, such as the produced by allostatic load. This process may diverge in different individuals, therefore developing more resilient strategies or more vulnerable reactions in response to similar stressors. The possibility to identify a psychoneurobiological profile of the resilient response, in contrast to the vulnerable one, may provide important strategies aimed at more effective therapeutic approaches in the treatment of disorders produced by chronic stress.

CORRESPONDENCIA
Dr. G.E. Tafet,
Hidalgo 775,
C1405BCK Buenos Aires,
República Argentina;
psychiatry@maimonides.edu

Key words: Stress -- Depression -- Resilience.

Estrés y respuesta adaptativa

El *estrés* puede ser definido como la respuesta que todo organismo produce ante la presencia de un estímulo ambiental. Estos estímulos, denominado "estresores" o simplemente "factores de estrés", pueden ser de naturaleza **bioecológica** o **psicosocial**. Son considerados bioecológicos los factores relacionados con fenómenos naturales, mientras que los psicosociales son aquellos que surgen de la interacción entre las personas en un entorno social, tanto en el nivel individual como en el organizacional. Es precisamente este último grupo el que reviste mayor importancia para el origen y el desarrollo de los diversos cuadros clínicos relacionados con el estrés, y respecto de las consecuencias del estrés sobre la salud. Los diversos factores de estrés que impactan sobre un organismo son percibidos a través de las diferentes modalidades sensoriales por medio de las cuales la información ambiental es conducida, para su procesamiento, al sistema nervioso central (SNC). La información percibida es evaluada y procesada adecuadamente, con el propósito de generar una respuesta adaptativa. Dicha respuesta se orienta siempre a proteger o recuperar el equilibrio amenazado, mediante la activación sucesiva de un conjunto de sistemas, entre los cuales están incluidos el sistema nervioso autónomo (SNA), con la activación primaria de su rama simpática, y el sistema neuroendocrino, con la activación secundaria del eje límbico-hipotálamo-hipofísico-adrenal (L-HHA).

El sistema L-HHA involucra estructuras límbicas, como la amígdala y el hipocampo, en asociación con el eje HHA y sus respectivas interconexiones. El SNA y el sistema L-HHA también actúan de manera sinérgica en su mutua estimulación, de manera que la activación de uno de ellos conduce a la recíproca activación del otro [4]. Al mismo tiempo, el procesamiento cognitivo de la información permite el desarrollo de un conjunto de respuestas más elaboradas, que contemplan tanto la valoración de la posible amenaza percibida como los recursos con que se cuenta para afrontarla. Ello permi-

te, desde luego, planificar e implementar diferentes estrategias de afrontamiento. El proceso de evaluación cognitiva implica un delicado mecanismo de procesamiento de la situación, que necesariamente comprende algún grado de **valoración emocional** para cada estímulo específico. Esta valoración tiene en cuenta no sólo las variables pertinentes al episodio de que se trate, y las variables contextuales, que dependen del entorno, sino también la posible magnitud de la amenaza percibida, y los recursos con que se cuenta para un adecuado afrontamiento de la situación.

Estrés y alostasis

La respuesta adaptativa al estrés agudo implica un proceso mediante el cual el equilibrio interno de un organismo, es decir la homeostasis, se modifica activamente para responder a una demanda determinada, concreta y específica, que puede ser percibida de manera anticipada [3]. En ese sentido, se denomina *alostasis* al proceso activo que debe poner en marcha un organismo, que incluye una serie de cambios adaptativos cuyo objeto es mantener el equilibrio homeostático [17]. Si la situación de estrés agudo no es resuelta, y se mantiene de manera sostenida y prolongada, como se observa en situaciones de estrés crónico, la demanda continua puede generar cambios alostáticos. En ese caso, el organismo se ve obligado a modificar su punto de equilibrio para mantener la homeostasis, lo cual se denomina *carga alostática* [12]. Dicha carga representa el esfuerzo excesivo que debe realizar el organismo para adaptarse a los cambios inducidos por las continuas demandas; su examen permite comprender la diferencia entre los cambios adaptativos que se producen en respuesta a un episodio de estrés agudo y las consecuencias que pueden llegar a verificarse si dicha respuesta se prolonga de manera persistente y sostenida, como se observa en el estrés crónico. Se ha demostrado que el estrés crónico influye sobre el origen y el desarrollo de numerosos cuadros clínicos; se destacan, entre otros, a) los trastornos de

ansiedad, como por ejemplo el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno por estrés posttraumático, y *b*) muy especialmente, los trastornos del ánimo, ante todo la depresión [5]. La posibilidad de que una situación de estrés derive en alguna de las condiciones clínicas citadas depende en lo esencial de una numerosa serie de aspectos vinculados con los factores de estrés, y también del propio sujeto.

Trauma psíquico

En ciertas ocasiones, la exposición a uno o más factores de estrés que, por sus características, son percibidos como indeseables, impredecibles o incontrolables, puede superar en grado abrumador la capacidad de afrontamiento del sujeto. Se genera así una percepción subjetiva traumática, y en tal contexto el episodio en sí mismo resulta *traumatogénico*, es decir, "generador de trauma". El *trauma* es la consecuencia última del procesamiento cognitivo del estímulo recibido; representa, pues, una "herida", almacenada en la memoria de largo plazo y cuya presencia es registrada por el sujeto toda vez que el episodio es evocado, al traer una vez más ese contenido traumático a la memoria operativa, con lo cual aparece en el registro consciente. Naturalmente, la evocación del recuerdo traumático abarca a todo el conjunto de aspectos emocionales que lo acompañan, y que son precisamente los que hacen del recuerdo un hecho traumático. La carga emocional, su magnitud, su intensidad y su signo negativo son los que determinan su carácter traumático. Su presencia, alojada en los archivos de la memoria de largo plazo, es lo que determina, según la forma en que sea procesado el recuerdo, sus consecuencias clínicas en los niveles cognitivo, afectivo y conductual. La forma de procesamiento puede determinar así una mayor tendencia a la vulnerabilidad, o bien a la resiliencia.

Resiliencia

Tal como ya había sucedido con el propio término "estrés" (en inglés, *stress*), adoptado por

Hans Selye en 1936 para el desarrollo de ese concepto en los ámbitos de la psicología y la psiquiatría [16], el término *resiliencia* ha sido tomado de las ciencias físicas. La palabra viene del latín *resiliens*, y en última instancia del verbo *resilire*, equivalente de "saltar hacia lo alto", "botar" o "rebotar". Indica la capacidad que muestran ciertos materiales para recuperar su forma originaria, después de haber sido deformados por efecto de presión o impacto. El introductor del concepto de resiliencia en la terminología psicológica ha sido Michael Rutter, quien se valió de él por primera vez en 1978, para indicar la capacidad que algunos individuos poseen de soportar situaciones potencialmente traumáticas o de fuerte impacto psicológico, y recuperarse de ellas [13]. Rutter aplica el concepto a mecanismos que pueden servir para proteger a un individuo de los riesgos psicológicos inherentes a determinadas situaciones adversas [14]. En ese marco, destaca ciertos procesos protectores que podrían reducir las implicaciones de la exposición a situaciones de riesgo, actuando tanto en forma directa, a través del efecto ejercido sobre los factores de riesgo mismos, como por la modificación del grado de exposición a tales factores, o la limitación de la cadena de reacciones negativas que un organismo puede generar en presencia de ellos. También subraya Rutter la posibilidad de actuar sobre los recursos del propio individuo, promoviendo su autoestima y fomentando el desarrollo de relaciones interpersonales; ello confiere mayor seguridad, posibilita la resolución más eficiente de los diferentes problemas y permite una valoración más adecuada del éxito obtenido en la realización de diferentes tareas, y en la búsqueda de nuevas oportunidades [15]. En esta misma línea de investigación, son destacables los trabajos de Emmy Werner, desarrollados a partir de la década de 1970 y por espacio de más de treinta años en la isla Kauai, del archipiélago de Hawái. Werner investigó la influencia de diversos factores de riesgo sobre el desarrollo de un grupo de niños que vivían en situación de extrema pobreza, expuestos a distintas enfermedades y a condiciones de

violencia psicosocial [20]. Tras haber seguido hasta la vida adulta el desarrollo de más de 500 niños criados en esas condiciones, pudo comprobarse que gran parte de los sujetos estudiados presentaba, como era de esperar por su grado de exposición a los factores de riesgo conocidos, diversas patologías de orden físico, psicológico o social. Otros, en cambio, presentaban un desarrollo mucho más sano y adaptativo. Se observó que los sujetos de este último grupo, los denominados "resilientes", habían podido contar al menos con una persona que los aceptara sin condiciones. Disponían, pues, como aspecto distintivo fundamental, de algún referente que les había brindado cierto grado de reconocimiento, valoración y afecto [20].

La serie de estudios indicada ha permitido inferir que la resiliencia es una capacidad cuyo desarrollo depende fundamentalmente de la interacción de la persona con su entorno psicosocial [21]. En el mismo sentido se orientan los trabajos de Boris Cyrulnik, quien postula que la resiliencia puede desarrollarse sobre la base de los recursos internos de cada individuo [6]. Esto implica el aprendizaje de un estilo afectivo al que denomina "apego seguro", con el cual el niño desarrolla confianza en sí mismo según cómo haya sido amado en las primeras etapas de su vida o, en otras palabras, según lo adecuado de la interacción que haya tenido con sus referentes adultos. En presencia de situaciones de riesgo, esto se traduce en la capacidad de conservar la confianza en sí mismo a pesar de la adversidad, y de buscar a algún adulto que pueda servir como referente. Por el contrario, quienes no han podido establecer este tipo de vínculo suelen centrarse en sí mismos, y no buscan la ayuda de nadie; son los que muestran mayor vulnerabilidad. No obstante, pueden encontrar oportunamente en el curso de su vida algún referente significativo, alguien con quien establecer una interacción adecuada, que les permita desarrollar mayor tendencia a la resiliencia [6]. Este desarrollo depende en gran medida de los recursos internos que puedan quedar

presentes en la memoria del individuo, lo cual abre la posibilidad de evaluar de manera diferente los hechos traumáticos, y la de apreciar cómo se integran los recursos externos que pueden permitir generar un proyecto orientado al desarrollo [6].

El concepto de resiliencia alude, pues, a la relativa resistencia que pueden desarrollar ciertos individuos en su interacción con el medio ambiente, particularmente frente a ciertas experiencias adversas, como es el caso del estrés. En ese sentido, el concepto de resiliencia no es general sino que se aplica a las diferencias individuales, tal como se puede observar en los diferentes tipos de respuesta de los diferentes individuos frente a similares situaciones de estrés. La resiliencia no implica entonces la simple evitación de una experiencia potencialmente riesgosa, sino que se orienta a lograr el adecuado afrontamiento, mediante la oportuna utilización de los recursos de que se dispone para resolver la situación con eficacia. Se trata de un proceso análogo al que sucede en situaciones de estrés, cuando una situación claramente negativa ("distress"), que se caracteriza por ser percibida como un hecho no deseable, impredecible o incontrolable, o tal vez todo eso junto, puede ser transformada en una situación de estrés positivo ("eustress"), en la que las características de potencial amenaza son transformadas en un posible desafío. Dicho proceso depende en última instancia de la exposición a ciertos factores de estrés, pero fundamentalmente de los recursos fisiológicos y psicológicos que pueda generar el sujeto, orientados a generar estrategias de afrontamiento más eficaces.

Desesperanza aprendida

En las antípodas de la resiliencia --y en los confines de la vulnerabilidad-- se encuentra la "desesperanza aprendida", un concepto descrito inicialmente por Martin Seligman en 1965. La expresión inglesa original, *learned-helplessness*, es libremente interpretada por los diferentes autores, a falta de una traducción oficial, como

“desamparo”, “indefensión”, “impotencia”, “desvalimiento” o “desesperanza aprendida” [1]. Originariamente, el concepto fue introducido para describir la situación sufrida por un animal en condiciones experimentales, sometido a una situación de estrés crónico de la que le era imposible huir. En esa situación el animal realiza una serie de intentos de escapar de la situación desfavorable, que inevitablemente se frustran; tras comprobar que todos sus esfuerzos resultan inútiles, el animal deja de intentar nuevas acciones y se abandona sin oponer ya ninguna resistencia. La observación de estas conductas, que en principio sirvió para ofrecer un modelo animal de depresión, ha permitido desarrollar novedosos conceptos en el campo de la psicología cognitiva. Es así que una situación inicialmente definida en sencillos términos de castigo o recompensa, como podría ser interpretada desde una perspectiva netamente conductista, puede ofrecer mayor complejidad, al incorporar nuevos elementos. El procesamiento de la información pertinente al problema actual no sólo ofrece una relación entre un estímulo y una respuesta, sino que permite aprender acerca del estímulo, y evaluar las posibles respuestas y sus consecuencias.

El modelo descrito ha sido extendido más tarde a las observaciones sobre el comportamiento humano, en el cual proporciona una interesante explicación del origen y el desarrollo de la depresión [1]. Es así que un sujeto sometido a una forma de estrés crónico, el cual, en función de sus acciones, estima que sus recursos son insuficientes y considera imposible escapar de la situación, puede llegar a creer que sus conductas no ejercen ningún efecto sobre el mundo real. Este individuo **aprende** a creer que no tiene control sobre la situación, por lo cual abandona todo intento de respuesta, y puede llegar a una situación compatible con un estado depresivo.

Si bien el modelo indicado permite explicar el origen de la depresión en numerosos individuos, también se ha observado que un grupo de personas no llegaban a desarrollar depresión, a

pesar de estar sometidas a situaciones de estrés crónico imposible de evadir. De acuerdo con este modelo, las personas que se deprimen se caracterizan por un modo de pensar más pesimista que el de quienes no se deprimen. Seligman explica este hecho en función del “estilo atribucional”, el cual permite pensar una situación de estrés según tres dimensiones: *personalización, incidencia y permanencia*. La personalización será *interna* si el sujeto se atribuye la responsabilidad por lo ocurrido, y *externa* si encuentra que puede haber otros responsables. La incidencia puede ser *específica*, en cuyo caso la situación es evaluada como un hecho puntual, o bien *global (universal)*, si las características adversas son extensivas a todos los órdenes de la vida. La permanencia puede ser temporal, cuando se procura evaluar el evento actual en función del contexto *temporal* en el que ocurre, o bien *estable (permanente)*, cuando se considera que las mismas características adversas son extensivas en el plano temporal a hechos ocurridos en el pasado, continúan en el momento presente y son también proyectadas a futuro, de un modo netamente pesimista. Queda descrito así un estilo atribucional pesimista, característico del depresivo, en el que los episodios adversos son concebidos de un modo personal interno, global y permanente; su polo opuesto es el de los individuos con estilos atribucionales optimistas, capaces de concebir los eventos adversos de un modo personal externo, específico y temporal, lo cual resulta mucho más compatible con el desarrollo de una personalidad resiliente. Según el modelo cognitivo, el sujeto se deprime porque aprende a no tener control sobre una situación de estrés crónico, lo cual se configura en un determinado modo de pensar, que a su vez se traduce en el estado emocional propio del depresivo y resulta evidente con las conductas características de la depresión.

Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés y la resiliencia

Son numerosas las moléculas mensajeras estudiadas en relación con el estrés, tanto

neurotransmisores como neuropéptidos y hormonas. Se ha registrado considerable cantidad de cambios y alteraciones de significativo alcance, y los hallazgos obtenidos en tales estudios han impulsado a intentar establecer un posible perfil psiconeurobiológico de los cambios que se observan en situaciones de estrés, así como de su eventual relación con la mayor vulnerabilidad o con una mayor tendencia a la resiliencia. En esos aspectos, es de destacar la excelente revisión y actualización publicada por Dennis Charney en 2004 [3]. A continuación se indican los principales datos que se han obtenido sobre los cambios observados, y sobre el papel que las diferentes moléculas cumplen en dichos cambios.

Alteraciones del sistema límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (L-HHA). Se ha demostrado que la respuesta adaptativa al estrés es mediada principalmente *a)* por la activación primaria del SNA, con la consecuente liberación de adrenalina a nivel periférico, *b)* por la activación del núcleo *locus caeruleus* (LC), y la liberación de noradrenalina (NA) a nivel del SNC, y *c)* por la activación secundaria del sistema L-HHA, con la consecuente liberación de CRH, ACTH y cortisol [4]. En situaciones de estrés crónico, la activación sostenida de este sistema produce una disfunción de los mecanismos de retroalimentación negativa del eje HHA, con la consecuente hiperactividad del sistema, y el consiguiente aumento de los niveles circulantes de cortisol [9]. De esta manera, la actividad normal, caracterizada por sus amplias variaciones circadianas, con un pico matutino y un valle vespertino, se altera significativamente en situaciones de estrés crónico, [5] y resulta en un aumento sostenido del cortisol circulante y un aplanamiento de la curva circadiana, debido principalmente al aumento de los niveles vespertinos de cortisol [5]. Estos cambios se observan con suma frecuencia en situaciones de estrés crónico y en la depresión, en la que la hiperactividad del eje HHA, con el consecuente hipercortisolismo, representa uno de los hallazgos más sólidos en psiquiatría [4, 5].

Hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Esta hormona, llamada a veces "factor liberador de corticotrofina" (CRF), constituye uno de los principales mediadores moleculares en la respuesta adaptativa al estrés. En situaciones de estrés, la hormona es liberada principalmente por el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, y por medio de la circulación portal llega a la hipófisis, donde estimula la liberación de la hormona corticotrofa, o corticotrofina (ACTH), la cual estimula a su vez la síntesis de glucocorticoides, principalmente cortisol. No obstante, se han localizado neuronas liberadoras de CRH en distintas regiones del SNC, tales como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal (CPF). En tales regiones, además, la citada hormona posee un importante efecto regulatorio. Se ha demostrado que la presencia de CRH en la amígdala se relaciona con respuestas de miedo, mientras que su activación en la CPF se asocia con disminución de las expectativas de obtener alguna recompensa. La hormona tiene también efecto inhibitorio sobre ciertas funciones neurovegetativas, como la alimentación y la actividad sexual. Se ha demostrado que ciertas situaciones traumáticas, sobrevenidas a edades tempranas, pueden generar a largo plazo niveles elevados de CRH en el SNC. Ello depende del entorno psicosocial, y también de la historia del trauma. En tal sentido, se ha observado que una concentración elevada de CRH, que se mantiene de manera sostenida y persistente, contribuye a una mayor carga alostática. Por el contrario, la posibilidad de restringir la liberación de CRH se asocia con mayor resistencia al estrés, y mayor presencia de resiliencia [3].

Cortisol. Esta hormona esteroidea es liberada por la corteza adrenal, en respuesta al aumento de los niveles circulantes de ACTH. Ante una situación de estrés, los glucocorticoides producen importantes efectos metabólicos, particularmente relacionados con la movilización de recursos energéticos, con el propósito de afrontar las necesidades del organismo ante una situación sostenida y prolongada de estrés [4]. Se ha demostrado que el cortisol

ejerce un importante efecto regulador en el sistema límbico, así como también en la CPF. En la amígdala ejerce asimismo un efecto estimulante; puede facilitar allí el proceso de codificación de la memoria emocional, mientras que en el hipocampo tiene un efecto bifásico, ya que puede ser estimulante en el estrés agudo, e inhibidor en el estrés crónico, caso en que afecta la consolidación de la memoria emocional. Estas hormonas esteroideas actúan por medio de la unión con dos tipos diferentes de receptores: los de tipo mineralocorticoide (*mineralocorticoid receptor*, MR) y los de tipo glucocorticoide (*glucocorticoid receptor*, GR). En presencia de cortisol se constituye un complejo hormona-receptor, a partir del cual estos receptores sufren un cambio conformacional que les permite interactuar adecuadamente con el material genético, almacenado como ADN. De esa manera, el complejo hormona-receptor resultante, cortisol-GR, puede actuar como factor transcripcional, estimulando o inhibiendo la expresión de diversos genes. En situaciones de estrés crónico, cuando los niveles de cortisol permanecen elevados de manera sostenida y prolongada, estos mecanismos transcripcionales pueden afectar diversos sistemas de neurotransmisión, como el sistema serotoninérgico, lo cual predispone al desarrollo de depresión [18].

Dehidroepiandrosterona (DHEA). Esta hormona es liberada junto con el cortisol, en respuesta a niveles fluctuantes de ACTH, al parecer con el objeto de regular la actividad del cortisol, ya que posee efecto antiglucocorticoide a nivel del SNC. A la inversa que el cortisol, el aumento de las concentraciones de DHEA ha sido asociado con situaciones de mayor tolerancia al estrés [3].

Neuropéptido Y (NPY).

Este mediador molecular posee efectos que son antagónicos de los descritos para el CRH en el SNC. Se ha demostrado que la presencia de NPY en la amígdala se asocia con un efecto de tipo ansiolítico [3].

Noradrenalina (NA). El estrés estimula el LC, y ello resulta en un aumento de la liberación de

NA en una extensa red de neuronas, incluyendo la amígdala, el hipocampo y la CPF. El LC es activado por diversos estímulos, tanto intrínsecos como extrínsecos. Dicha activación genera un estado de alerta que resulta fundamental en la respuesta adaptativa al estrés. La activación del LC también contribuye a la activación del SNA --al estimular el sistema simpático e inhibir el parasimpático--, y participa asimismo en la activación del eje HHA. En respuesta al estrés crónico, la actividad noradrenérgica resulta afectada por variables ambientales, tales como la posibilidad de implementar una adecuada estrategia de afrontamiento; de ahí que la percepción de grados de estrés incontrolables, o de los que es imposible escapar, pueda conducir a una disfunción del LC, y a la disminución de la síntesis y la liberación de NA, todo lo cual ha sido asociado con situaciones de desesperanza aprendida. La activación excesiva del LC inhibe la función de la CPF, y favorece así el predominio de las respuestas más instintivas sobre otras más racionales. La capacidad del estrés agudo para activar a la vez el LC y el sistema HHA facilita la codificación de memoria con carga emocional adversa, que comienza en la amígdala. Al igual que el LC, también la amígdala inhibe la CPF y estimula la liberación de CRH hipotalámica, lo que resulta en una mayor actividad del sistema HHA y del LC. Estos sistemas de retroalimentación entre CPF, amígdala, hipotálamo y LC permiten una respuesta más sostenida y potente frente al estrés [8]. Cuando el sistema NA del LC permanece activado de manera descontrolada, puede producir estados crónicos de ansiedad y miedo, tales como los descritos en pacientes con pánico, estrés postraumático y depresión [3].

Dopamina (DA). También la DA ha sido involucrada en la regulación del eje HHA, tanto en el estrés como en la depresión. El sistema dopaminérgico se divide en diversos subsistemas, tales como el mesolímbico (M-L) y el mesocortical (M-C), implicados los dos en procesos adaptativos. Ambos se activan por el LC y el SNA en situaciones de estrés. El tracto M-L

proyecta desde el área ventral-tegmental (VTA) al núcleo *accumbens* (NAc), y es posible que esté implicado en el procesamiento y el refuerzo de los estímulos positivos, y en la motivación de respuestas conductuales positivas. Por otra parte, el tracto M-C proyecta principalmente a la CPF, involucrada en funciones cognitivas tales como el juicio y la planificación de respuestas conductuales. Se ha sugerido que acaso el estrés altere la síntesis y la liberación de DA en el sistema M-L, y que la exposición al estrés crónico tal vez conduzca a diferentes tipos de respuesta ante ulteriores situaciones de estrés, produciendo así cambios en el sistema M-L. El estrés incontrolable activa la liberación de DA en la CPF medial, e inhibe la liberación de DA en el NAc. La liberación excesiva de DA en el circuito M-C, en respuesta al estrés, implica mayor vulnerabilidad a la depresión, y favorece reacciones de desesperanza mediante la inhibición del sistema dopaminérgico M-L (80,82). Por otra parte, las neuronas DA en la CPF contribuyen a facilitar la extinción del miedo condicionado. Se ha observado que una excesiva liberación de DA en la CPF medial produce inhibición en el nivel cognitivo, y también que la inhibición de DA en el NAc resulta en alteración de la motivación y la recompensa. Además, se ha observado que una insuficiente liberación de DA en la CPF retarda la extinción del miedo condicionado [3].

La capacidad de mantener activo el circuito de la recompensa, y un cierto tono hedónico en el contexto del estrés crónico y de la presencia de un entorno que resulta adverso, pueden ser cruciales para preservar el optimismo, la motivación y la autoestima en situaciones de estrés extremo. Los individuos resilientes pueden tener un sistema de recompensa aparentemente hipersensible a la recompensa o resistente al cambio, a pesar de la exposición crónica al estrés extremo. El sistema M-L tiene capital importancia en la recompensa, la motivación y el tono hedónico. El NAc juega un rol fundamental en la recompensa, a la cual llegan aferencias DA del VTA, que a su vez también inerva otras estructuras límbicas como la CPF

medial y la amígdala (ésta, por su parte, envía proyecciones al VTA y al NAc). Mecanismos similares en el VTA y el NAc median respuestas a reforzadores naturales bajo condiciones normales. Las neuronas DA aumentan su actividad en relación con la predictibilidad de la recompensa, de manera que se activan cuando la recompensa es inesperada, o mejor que la esperada. Las neuronas DA no muestran cambios cuando la recompensa es predecible, y disminuyen si se la omite, o si es inferior a la esperada. La CPF medial recibe proyecciones glutamatérgicas de la amígdala, y envía proyecciones glutamatérgicas al NAc y al VTA. Neuronas de la CPF órbita-frontal, que reciben proyecciones DA del VTA, tienen capacidad para discriminar diferentes recompensas según el valor motivacional. La activación relacionada con dicha preferencia facilita aquellos mecanismos neurales que llevan a decisiones conductuales que favorecen los objetivos más gratificantes y beneficiosos. Tanto el estrés agudo como el crónico inducen eventos transcripcionales en el NAc, que son mediados por factores transcripcionales como el CREB. Esto se relaciona con aumento de la sensibilidad a los estímulos adversos, y disminución de la sensibilidad a los estímulos gratificantes; de ahí que la activación de tales eventos transcripcionales tras un episodio de estrés pueda contribuir a la anhedonia persistente, en pacientes con estrés postraumático o depresión. Por otra parte, la amígdala modula respuestas condicionadas a estímulos gratificantes mediante circuitos formados por la amígdala, el *subiculum*, el BNST, el NAc y la CPF medial. Estas conexiones neurales pueden establecer el valor emocional de un recuerdo gratificante, y también su potencia y su perdurabilidad; ello podría estar vinculado con la generación de respuestas de tipo resiliente ante situaciones de estrés [3].

Serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT). El sistema serotoninérgico tiene sus orígenes principalmente en los núcleos del rafe (NR), ubicados en el tronco encefálico, los cuales también envían proyecciones al sistema límbico y la

neocorteza. Puede distinguirse entre NR dorsal y medial. El primero envía proyecciones serotoninérgicas a la amígdala y a otras estructuras cerebrales; es posible que esté vinculado con el estado de ansiedad anticipatoria, que cumple una función adaptativa, ya que informa al sistema límbico de la presencia de un hecho o una situación adversos, y participa en el control de las posibles reacciones emocionales relacionadas con la alarma. El segundo envía proyecciones a estructuras complementarias, entre las cuales se destaca el hipocampo. Parece estar vinculado con la tolerancia a estímulos adversos, persistentes o inevitables, de manera que las respuestas defensivas generadas de manera aguda resulten atenuadas con la repetición. Participa en el control sobre las experiencias emocionales negativas, y es por eso que la alteración del sistema se asocia con el desarrollo de desesperanza aprendida y ulterior depresión. También se ha vinculado a la 5-HT con la regulación del eje HHA en situaciones de estrés. Ha quedado demostrado que diferentes tipos de estrés agudo pueden incrementar las concentraciones de 5-HT en la CPF, el NAc, la amígdala y el núcleo lateral del hipotálamo. La liberación de 5-HT puede tener efecto ansiolítico o ansiogénico, según la estructura que esté implicada y el tipo de receptor que reciba estimulación. Se ha asociado su efecto ansiogénico con la activación de receptores 5-HT_{2A}. En cambio, la activación de los de tipo 5-HT_{1A} se asocia con el efecto ansiolítico, e incluso se la ha relacionado con respuestas adaptativas en presencia de estímulos adversos [2]. Los receptores 5-HT_{1A} se encuentran principalmente en la neocorteza, el hipocampo y la amígdala, y a predominio presináptico en los NR. La expresión del gen del receptor 5-HT_{1A} post-sináptico se encuentra bajo inhibición tónica por corticosteroides, tal como ha sido observado en el hipocampo, debido a la activación de receptores de tipo MR. La densidad de los receptores 5-HT_{1A} disminuye en respuesta al estrés [10]. Estos resultados sugieren que situaciones de estrés en etapas tempranas de la vida producen niveles elevados de CRH y

cortisol, lo cual podría llevar a una disminución de los receptores 5-HT_{1A}, hecho que a su vez resultaría en menor tolerancia ante diversos factores de estrés. Precisamente se ha observado reducción de la densidad de los receptores 5-HT_{1A} en pacientes con depresión [7]. Estos resultados son complementarios de las observaciones que sugieren que las concentraciones elevadas y sostenidas de cortisol, tal como se observa en el estrés crónico, pueden aumentar la expresión del gen del transportador de serotonina, lo cual lleva a un aumento de la recaptación de 5-HT, con la consecuente alteración serotoninérgica observable en la depresión [18]. La posibilidad de controlar este mecanismo acaso tenga que ver también con el desarrollo de mayor resiliencia ante situaciones de estrés crónico.

Características de la resiliencia

La mayor parte de los estudios realizados sobre resiliencia estaban centrados en niños y adolescentes sometidos a situaciones adversas extremas, desde violencia familiar a guerras y catástrofes ambientales. De esos estudios surge la existencia de un patrón en el cual se destacan ciertas características, que han sido asociadas con el desarrollo de un conjunto de respuestas adaptativas más adecuadas o exitosas [11]. Entre esas características están el buen nivel intelectual, el adecuado control de las propias emociones, la posesión de un buen concepto de sí mismo, el optimismo, el altruismo, la capacidad de convertir una situación de desesperanza traumática en una oportunidad de aprendizaje de nuevos recursos y un estilo de afrontamiento activo y eficaz en presencia de diversos estresores. En aquellos estudios que han sido dedicados a la resiliencia en adultos, caracterizados por el desarrollo de respuestas adaptativas y la implementación de mejores estrategias de afrontamiento frente a situaciones de estrés, las características halladas han sido similares [11]. Destaca en primer lugar la capacidad de unirse a otros individuos que se hallen en condiciones similares de estrés, dispuestos a integrar un grupo

con una misión en común. A ello hay que agregar determinada escala personal de valores, que asigna elevada importancia al altruismo, o bien procura alcanzar un adecuado equilibrio entre egoísmo y altruismo. Esto suele hacerse evidente en individuos que asumen papeles de liderazgo en situaciones de riesgo. Esos sujetos resilientes muestran, además, capacidad para desarrollar mayor tolerancia ante situaciones de riesgo: aun cuando una situación de esa clase provoque en ellos temor intenso, pueden seguir desempeñándose con eficacia. Los resilientes no están privados, pues, de temor, pero siguen estando dispuestos a afrontar situaciones de riesgo, más allá de la percepción subjetiva de miedo.

Conclusiones

El estrés constituye una situación normal en la vida de toda persona. Sin embargo, es evidente que la presencia de estrés negativo, o *distress*, que se verifique de manera sostenida y prolongada, como en el caso del estrés crónico, y que además pueda ser percibido como indeseable, impredecible e incontrolable, ejerce gran efecto sobre la salud [19]. En tal sentido, se ha demostrado que el estrés crónico está relacionado con el desarrollo de la condición de “desesperanza aprendida”, que se presenta como una situación crítica en el origen de la depresión.

Este proceso puede variar de manera considerable entre individuos: en presencia de una misma situación de estrés, ciertas personas pueden responder de modo potencialmente resiliente, y otras de modo francamente vulnerable.

La identificación de un perfil psiconeuroinmunoendocrinológico acorde con modos de respuesta resilientes, por contraposición con los modos vulnerables, podría aportar estrategias importantes para la búsqueda de abordajes terapéuticos más eficaces contra los trastornos debidos al estrés crónico [3, 19]. En ese sentido parece indispensable implementar estrategias de tratamiento que se orienten a una mejor valoración de la relación entre las posibles amenazas percibidas y los recursos disponibles, y también es esencial orientar los recursos en función de un proyecto que pueda generar intensa motivación, y estimule la creatividad. La necesidad de aplicar estos recursos al aprendizaje de nuevas y más eficaces estrategias de afrontamiento, acordes con un proceso de psicoeducación como los que se dan en la psicoterapia cognitiva, abre un importante campo de investigación para el desarrollo y aprendizaje de la resiliencia. Surge también la posibilidad de tomar las situaciones adversas como oportunidades de desarrollar los puntos fuertes de personas o inclusive poblaciones sometidas a distintas situaciones de estrés psicosocial.

Referencias bibliográficas

1. ABRAMSON LY, SELIGMAN M, TEASDALE LD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol.* 1978; 87: 49-78.
2. CHARNEY DS, DREVETS WD. Neurobiological basis of anxiety disorders. En: DAVIS KL, CHARNEY D, COYLE JT, NEMEROFF C (editores). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
3. CHARNEY DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(2): 195-216.
4. CHROUSOS GP, GOLD PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA.* 1992; 267(9): 1244- 52.
5. CHROUSOS GP, GOLD PW. A healthy body in a healthy mind -and vice versa. The damaging power of uncontrollable stress. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1998; (83)6: 1842-45.
6. CYRULNIK B. (año 1ª ed) *La maravilla del dolor, el sentido de la resiliencia.* Barcelona: Granica, 2001.
7. DREVETS WC, FRANK JC, KUPFER DJ, HOLT D, GREER PJ, HUANG Y, GAUTIER C, MATHIS C. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry.* 1999; 46(10): 1375-87.
8. GOLD PW, DREVETS WC, CHARNEY DS. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry.* 2002; 52 (5): 381-5.
9. HENRY JP. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci.* 1992; 27(1): 66-83.
10. LÓPEZ JF, CHALMERS DT, LITTLE KY, WATSON SJ: AE, Bennett Research Award: regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry.* 1998; 43: 547-73.
11. LUTHAR SS, CICHETTI D, BECKER B. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev.* 2000; 71(3): 543-62.
12. MCEWEN BS. Sex, stress, and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002; 23: 921-39.
13. RUTTER M. Resilience in the face of adversity. Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *Br J Psychiatry.* 1985; 147: 598-611
14. RUTTER M. Psychosocial resilience and protective mechanisms. *Am J Orthopsychiatry.* 1987; 57(3): 316-31.
15. RUTTER M. Implications of resilience concepts for scientific understanding. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1094: 1-12.
16. SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936; 138: 32; SELYE H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol.* 1946; 6: 117-230.
17. STERLING P, EYER J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: FISHER S, REASON J (editores). *Handbook of life stress, cognition, and health.* New York: John Wiley & Sons, 1988: 629-49.
18. TAFET GE, TOISTER-ACHITUV M, SHINITZKY M. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience.* 2001; 1(1): 96-104.
19. TAFET GE, BERNARDINI R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2003; 27: 893-903.
20. WERNER EE. Resilient children. *Young Children.* 1984; 1: 68-72.
21. WERNER EE, SMITH RS (editores). *Overcoming the odds: high risk children from birth to adulthood.* Ithaca, NY: Cornell University Press, 1992.