

Actualizaciones

Estrés y resiliencia

Stress and resilience

Andrea Marquez Lopez Mato, Pablo Beretta, Tomás Maresca

Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI). Larrea 1035, Buenos Aires. www.ipbi.com.ar

Resumen

El estrés es un mecanismo normal que logra mantener la homeostasis ante cualquier situación que implique desequilibrarla. Como tal, es indispensable para la vida. Se detallarán las vías neuroanatómicas, neurobiológicas y neuroquímicas que sostienen sus mecanismos. Se definirá carga alostática. Se describirá el significado del distrés, diferenciando el estrés agudo, el estrés crónico, el estrés postraumático, comparándolos con el desencadenante de otras patologías psiquiátricas. Se describirá el fenotipo vulnerable al estrés y aquel resiliente. Se darán las características de la resiliencia desde el nivel molecular al social. Resiliente es aquel capaz de enfrentar las crisis, resolverlas y salir favorecido.

Palabras clave: estrés, resiliencia, distrés, carga alostática, neurobiología, psiconeuroinmunoendocrinología.

Abstract

Stress is a regulatory mechanism in order to maintain homeostasis in front of any situation capable of challenging it. It is vital for life. The neurobiology, neuroanatomy and neurochemistry of the stress system are described. Good stress is contrary to distress, with differences regarding acute stress, chronic stress, posttraumatic stress, being also compared to other psychiatric diseases. Allostatic load will be described. Phenotypes of vulnerability to and resilience to will be described. Resilience will be explicated from a molecular to a social model. Resilient is a person that can affront stress, resolve it and is capable to grow with this.

Key words: stress, resiliency, distress, allostatic load, neurobiology, psychoneuroimmunoendocrinology.

Estrés y resiliencia

Historia e introducción

El estrés es un mecanismo normal de adaptación, sin el cual no existiría la vida en tanto esta es crecimiento, maduración y búsqueda de homeostasis. Como decía el gran Hans Selye: “sin estrés estaríamos muertos”. Nuestro organismo debe adaptarse permanentemente a situaciones de amenaza a una homeostasis que se supone debe ser mantenida. Se responde con nuevos equilibrios que configuran nuevas situaciones que des-

piertan y activan sistemas de cambio. La teoría del caos explica que en todos los sistemas dinámicos hay una dependencia sensible a las condiciones del estímulo inicial que siempre determina conductas inestables. El hombre no escapa a este paradigma de desequilibrio - respuesta adaptativa - nuevo desequilibrio - nueva adaptación. Somos sistemas fractales, como todo el resto del universo, y la eterna posibilidad de cambio determina los sistemas vivos. Tan es así que conocidos autores plantean la necesidad de cambiar el término de homeostasis por el de homeodinamia, que se corresponde más con fluctuación, cambio y equilibrio en permanente flujo.

Evolución del concepto

Una de las primeras descripciones que intentaron explicar lo que hoy entendemos por estrés pertenece a Eulemburg, cuando al definir en 1878 el concepto de psicotrauma, refería que el “choque psíquico”, manifestado con expresiones emocionales, provocaba una verdadera “conmoción de moléculas” del cerebro similar a los traumatismos mecánicos. De ahí la utilización de la misma palabra.

Pero el primer aporte sustancial a la teoría del estrés lo realiza Walter Cannon en 1929, al establecer el vínculo directo entre la actividad emocional y la función del sistema nervioso simpático cuando escribe la “Teoría emergente de la emoción”. Y es Hans Selye, en 1936, quien define el término estrés. Su primera contribución en los años anteriores fue simplemente reconocer que existía un sistema que nos preparaba para enfrentar adversidades. Más tarde, en 1930, en la universidad de McGill en Montreal comenzó a estudiar el efecto de varias hormonas en ratas y luego con distintos estímulos físicos como calor, frío o radiación. Las respuestas eran las mismas. Finalmente denominó al conjunto de estas respuestas como síndrome general de adaptación, que presentaba tres etapas: alarma, resistencia y, finalmente, agotamiento. Ya en 1936 publica en la revista *Nature* sus hallazgos y lo denomina estrés. Sugirió que en estas circunstancias, aparentemente diferentes, se daba una respuesta genérica común, una respuesta desagradable, y con esta idea nació la fisiología del estrés estableciéndose las bases del efecto de las tensiones. Supuso correctamente que esta

respuesta está mediada por la activación y la inhibición de un variable grupo de hormonas. El mismo autor, en 1974, diferencia estrés, como respuesta adaptativa fisiológica, de distrés, como respuesta desadaptativa patológica.

Estrés deriva del griego *stringere*, que significa provocar tensión. Selye, quien hablaba fluidamente siete idiomas, solicitó expresamente que no fuera traducido en ninguna lengua. Sin embargo, en el idioma español, algunos puristas prefieren denominarlo estrés y consecuentemente hablar de situaciones estresantes o estresoras, al referirse a aquellas condiciones capaces de provocarlo.

Más adelante veremos que a este equilibrio nuevo y normal, McEwen lo denominó *allostasis*.

En 1997, Gray describió distintos tipos de peligro –potencial, lejano y cercano– y los relacionó con el tipo de comportamiento y el sustrato nervioso que les corresponde. De esta manera, por ejemplo, frente a un peligro potencial, la respuesta será de evaluación del riesgo y de inhibición conductual. El sustrato neurológico de esta conducta es el *septum*, el hipocampo y la amígdala.

Por esa misma época, J. Mason, conceptualmente ubicado en las escuelas cognitivistas, cuestiona la validez de la inespecificidad del estímulo y plantea que el estímulo estresor debe ser inédito para desencadenar una activación del sistema. De esta forma, es el primero en proponer las características específicas del estresor, dependiente de la evaluación psicológica previa de cada individuo hacia este. Recalca que la evaluación emocional y simbólica es fundamental en la evaluación del estresor, que, entonces, no será el mismo para todos.

B. Bohus desarrolla un esquema integrador biológico-cognitivo y advierte que la respuesta depende, por un lado, de las características y de la duración de los estresores y, por el otro, de la posibilidad de predecir la situación. Hace principal hincapié en las estrategias de afrontamiento utilizadas según los sistemas biológicos involucrados y su estado en el momento de la respuesta.

El rango de respuesta planteado inicialmente por Cannon, diferenciando dos tipos de respuesta: *fight* o de lucha y *flight* o de huida, fue ampliado posteriormente por autores cognitivistas con dos nuevas categorías: *faint* o desmayo y *freeze* o parálisis.

Neuroanatomía del sistema de estrés

Los sistemas neuroanatómicos involucrados en la respuesta a una situación aversiva o probable desencadenante de estrés se ocupan primero de medir las características del estresor y deciden la respuesta de afrontamiento de acuerdo con la activación de circuitos pre o neoformados que incluyen fundamentalmente el pro-

cesamiento neurobiológico a la situación de amenaza, que presenta varios niveles. Hagamos un breve recorrido neuroanatómico de los estímulos.

Un estímulo percibido o captado por los sentidos arribará en primera instancia al tálamo. Desde allí el tálamo enviará algunas proyecciones al sistema límbico (amígdala) en forma directa y otras pasarán por la corteza antes de llegar al límbico, es decir, una vía indirecta pero necesaria porque la corteza aportará características de no familiaridad o amenaza. Sin embargo, la vía directa es más rápida y nos será útil para tener una activación más veloz del sistema de estrés aunque esta sea más primitiva. La vía directa utiliza vías noradrenérgicas provenientes del *locus coeruleus*. Ambas vías, la directa y la indirecta, transmiten su información al núcleo lateral de la amígdala, el cual los procesa y envía a otros núcleos del complejo amigdalino. Por otro lado, el hipocampo, otra estructura de vital importancia en el estrés, recibe información mucho más compleja porque ya fue procesada por cortezas asociativas como la prefrontal, cortezas de transición como la endorrinal y datos de la memoria a largo plazo. Desde el hipocampo volverá el estímulo a la corteza, a la amígdala y al núcleo paraventricular del hipotálamo (vía endocrina). De esta forma, vemos cómo la amígdala recibirá información primitiva desde el tálamo, información algo más elaborada desde la corteza e información muy compleja desde el hipocampo. Ya desde la amígdala entonces partirán eferencias al núcleo lateral del hipotálamo que activan el sistema simpático, al núcleo motor dorsal del vago activando el sistema parasimpático, al *locus coeruleus* activando la vía adrenérgica y, por último, al núcleo paraventricular del hipotálamo con las consecuentes modificaciones endocrinas.

Entonces, ante un estímulo:

- La recepción de miedo, amenaza o no familiaridad es cortical.
- El filtro cuantitativo es talámico.
- El procesamiento instintivo conductual es amigdalino.
- El procesamiento instintivo mnésico es hipocampal.
- El procesamiento defensivo autovivencial y cultural es orbitofrontal y singular.

La suma algebraica de todos los anteriores produce una reacción que activa distintos procesadores de respuesta que:

- En el núcleo parabranchial activa la respiración disneica.
- En los núcleos trigémino-faciales produce la expresión facial de miedo.
- En los núcleos estriados desencadena la respuesta de activación motora.

- En el hipotálamo lateral y sistema simpático favorece la hipertensión, taquicardia, sudoración, piloerección, midriasis.
- En el sistema parasimpático se traduce en diarrea, bradicardia, úlceras, micción imperiosa.

Si estos circuitos actúan y se relacionan normalmente, se modula la respuesta al estrés, logrando la adaptación y la posibilidad de decidir cambios adaptativos. Sin duda esta habilidad homeostática y regulatoria se pierde en el distrés o en el *burn out* y pueden ocurrir las siguientes alteraciones:

- Falla de filtro talámico de *inputs* por agotamiento.
- Falla de circuito hipocampo-amigdalino por falta de evocación de respuesta placentera a estímulos similares.
- Falla orbitaria por vivencias contra la ley gregaria.
- Fallas cingulares por la ansiedad.
- Fallas de circuito valorativo paralímbico.

Estas fallas no son patognomónicas ni unicauales. Pueden superponerse, desencadenarse una en otra o unirse para perpetuar la alteración.

Así, hay diversos sistemas de neurotransmisión involucrados en los circuitos neurofisiológicos de respuesta al estrés pero todos ellos parecen estar relacionados con ejes psico-neuro-inmuno-endocrinos específicos. Desarrollaremos cada uno de ellos, recordando que son mucho más que ejes del sistema endocrino. Es decir, que en todos ellos la modulación cortical es fundamental. Cuando hablamos de que la evaluación cognitiva, simbólica y emocional es determinante para reaccionar o no al estrés, es cuando entendemos que todos estos ejes se jerarquizan y valoran desde la corteza.

Sabemos que las mayores alteraciones endocrinas se encuentran en el eje adrenal con hipercortisolemia debido a alteraciones en receptores para glucocorticoides suprahipotalámicos. Hoy ya se conocen alteraciones génicas en componentes del eje adrenal que volverían más susceptibles a algunas personas a padecer depresión o trastornos de ansiedad desde la corteza cerebral.

Neuroquímica del estrés

Hay diversos neurotransmisores que están implicados tanto en el estrés crónico como en determinadas patologías relacionadas con el dolor, el estado de ánimo y la ansiedad, entre ellos la serotonina, la noradrenalina, la dopamina y los opioides.

La serotonina también está ligada al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), ya que estimula la liberación de hormona liberadora de corticotrofina en el núcleo paraventricular con el consecuente aumento de la liberación de adrenocorticotrofina por la hipófisis. Esto

significa que hay una importante y cercana relación entre el cortisol plasmático y el sistema serotoninérgico. No olvidemos que también hay una importante relación entre el sistema inmune y el eje HPA. Por otro lado, inversamente, una situación de estrés agudo provocará un aumento de serotonina ya que aumenta el *turnover* de este neurotransmisor al estimular la enzima limitante de este sistema: la triptófano hidroxilasa, responsable en generar serotonina a partir de triptófano. Curiosamente, cuando el estrés es prolongado se produce un efecto opuesto ya que los glucocorticoides crónicamente aumentados activan la enzima triptófano dioxigenasa, la cual activará la vía kinerunénica, vía que puede culminar en ácido quinolínico, producto neurotóxico por distintos mecanismos como la activación glutamatérgica, efectos apoptóticos directos y disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Esta vía es alternativa a la formación de serotonina, en detrimento de su síntesis.

La dificultad para adaptarse al estrés crónico puede ser explicada por alteraciones en el receptor 5HT1-A localizado en el núcleo del rafe y en el hipocampo. Ocurre bajo estas condiciones, y a través de la activación de receptores para mineralocorticoides, una disminución en la actividad de los receptores 5HT1-A. En contraste, los receptores 5HT2 son activados en situaciones de estrés crónico. Por último, los autorreceptores 5HT1-B son activados en esta condición. Insistimos, ante el estrés crónico se produce una disminución en el funcionamiento del sistema serotoninérgico, que es fundamental para el desarrollo de depresión o ansiedad.

El sistema noradrenérgico también es importante en el desarrollo, adaptación y patología relacionada con el estrés. Este sistema es principalmente regulado por un núcleo situado en el *tegmentum* dorsal del tronco encefálico: el *locus coeruleus*. Desde aquí parten eferencias hacia corteza, hipocampo, amígdala y el núcleo paraventricular del hipotálamo. Cuando se produce la activación aguda de este sistema, genera una amplia liberación de noradrenalina central que provoca un estado de alerta fundamental para la adaptación al estrés. Si el estímulo es prolongado, entonces se produce un aumento compensatorio en la síntesis y liberación de noradrenalina para que esta no disminuya y siga generando alarma. Sin embargo, cuando el estrés es crónico, la respuesta noradrenérgica cambia, ya que se alteraría el funcionamiento del *locus coeruleus* ante la dificultad de implementar estrategias de afrontamiento, lo que produce una disminución en la síntesis y liberación, asociada a la desesperanza aprendida.

El sistema nervioso autónomo es el otro sistema que no debemos olvidar en esta compleja activación. Desde el núcleo central de la amígdala se estimula el

hipotálamo tanto su núcleo paraventricular con la consecuente activación del sistema endocrino adrenal como el núcleo lateral, activando en este caso el sistema nervioso simpático. Esta activación es paralela, sin embargo, el sistema nervioso autónomo, en este caso el sistema simpático, es mucho más veloz que el sistema endocrino adrenal, aunque mucho menos duradero. Quien sostiene la respuesta catecolaminérgica al estrés es la médula suprarrenal, producto de la estimulación por parte del simpático, responsable de los síntomas físicos (taquicardia, hipertensión, etc.) del estrés agudo. Pero la respuesta crónica de estrés y sus consecuencias en el sistema nervioso central son responsabilidad del cortisol vía final del eje endocrino-adrenal.

En cuanto al sistema dopaminérgico, también está involucrado en el estrés como así también en patologías como la depresión. Hay dos vías de mayor importancia involucradas en el procesamiento de adaptación a situaciones de estrés que son la mesolímbica y la mesocortical. Ambas vías son activadas por el *locus coeruleus* y el sistema nervioso autónomo en estas situaciones. El estrés alteraría en mayor medida la síntesis y liberación de dopamina en la vía mesolímbica y como este sistema está relacionado con la activación de conductas dirigidas a un objetivo, motivación y circuito de recompensa, su inhibición conduce a falta de iniciativa e indiferencia emocional.

Otro sistema relevante en el estrés es el opioide. Es estimulado como molécula patrón por la morfina y sus respuestas mediadas por receptores, de los cuales los más investigados y caracterizados son el **mu**, el **delta** y el **kappa**. Es claro que este sistema modula en forma inhibitoria la neurotransmisión cerebral y una gran cantidad de receptores se expresan justamente en las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocortical relacionadas con los circuitos de recompensa. Las funciones del sistema opioide se dividen entre la regulación del dolor, respuestas al estrés, respiración y funciones endocrinas e inmunológicas. A nivel genómico hay tres genes responsables de los precursores de los péptidos opioides: la proopiomelanocortina, la proencefalina y la prodinorfina. En consecuencia, hay tres péptidos opioides de relevancia: las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas. Fundamentalmente el sistema opioide y el estrés están relacionados por el dolor, circunstancia estresante por se que pone en funcionamiento el sistema opioide. Esta relación entre dolor y estrés fue observada por médicos en la segunda guerra mundial cuando soldados heridos de gravedad no reportaban signos de dolor importante dentro de las primeras 24 h, y el dolor aumentaba considerablemente luego. Esto fue reproducido luego en laboratorios y se lo llamó entonces **analgesia inducida por estrés**. El estrés activa circuitos opioides endógenos

que inhiben las sensaciones dolorosas actuando a nivel medular, y también estimula la liberación de opioides periféricos como en la glándula adrenal y en los leucocitos. Hay una relación directamente proporcional entre el aumento de endorfinas y de ACTH, ambas derivadas de una misma molécula, la proopiomelanocortina, ante situaciones de estrés. Esto quiere decir que aunque no exista una situación nociceptiva de por medio pero sí de estrés, nos encontraremos ante un aumento de endorfinas.

La amplia distribución de receptores para encefalinas en el sistema límbico nos hace pensar en su participación en la mediación de la respuesta al estrés. El sistema opioide no solo disminuye las respuestas neuroendocrinas y autonómicas inducidas por el estrés, sino que además puede estimular estas respuestas en estados carentes de este. En respuesta al estrés se activan el receptor opioide kappa (KOR) y el MAPK p38 presentes en neuronas gabaérgicas del núcleo *accumbens*, corteza e hipocampo.

Las respuestas disfóricas al estrés son consecuencia de la activación de receptores opioides kappa. Experimentalmente, ratas tratadas con antagonistas del receptor kappa o bien mediante *knock out* de receptores kappa no responden aversivamente al estrés.

Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés

Pasemos ahora a las alteraciones descriptas para los ejes psico-neuro-inmuno-endocrinos.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (C-L-H-H-A)

Es el eje más implicado en el estrés, considerando el verdadero sistema de respuesta al afrontamiento, al aprendizaje y a la conducta emocional. Ante la situación aversiva se activa:

- El C-L-H-H-A con hipersecreción de corticotrofina cuando la respuesta es depresiva, lo que produce ansiedad, disminución del apetito por reducción de formación de ácido clorhídrico y del vaciamiento gástrico, agresividad, disminución del sueño y del deseo sexual, e inmunosupresión.
- El C-L-H-H-A con hipersecreción de la hormona antidiurética o vasopresina cuando la respuesta es de hostilidad o agresión. Este tipo de respuesta predomina en el género masculino donde los núcleos productores de vasopresina son de mayor funcionalidad desde la vida intrauterina.

Dentro de este eje hay componentes fundamentales, como son:

La hormona liberadora de corticotrofina, que es el péptido principal mediador neuroendocrino de la respuesta hormonal y conductual al estrés. Hoy se conoce su localización tanto a nivel hipotalámico (núcleo

paraventricular), como extrahipotalámico (áreas límbicas relacionadas con estrés y emociones). Recordemos la existencia de receptores para hormona liberadora de corticotrofina en linfocitos con importante efecto a nivel sistémico. Estos linfocitos se comportan como verdaderos embajadores hipofisarios, con capacidad de producir adrenocorticotrofina, mas no de almacenarla, lo que repercute entonces en la función adrenal.

Entre los efectos fisiológicos de la hormona liberadora de corticotrofina se identifican muchas de las manifestaciones clínicas relacionadas con el estrés (y con la depresión endógena). Como mencionamos recién, incluyen efectos anorexígeno, ansiogénico, de disminución de la producción de ácido clorhídrico y del vaciamiento gástrico, de disminución de la conducta sexual y de la reproducción, de aumento de la agresión, de alteración de la actividad locomotora, de disminución del tiempo de sueño, de aumento de la utilización de catecolaminas, de inmunosupresión y de aumento de interleuquinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (FNT).

Se han identificado dos receptores para la hormona liberadora de corticotrofina (rCRH-1 y rCRH-2) con diferentes tipos de efectos. El rCRH-1 es de mayor afinidad, está mayormente distribuido en áreas límbicas y potencia la respuesta del eje adrenal al estrés. El rCRH-2 tiene distribución predominantemente periférica y tiende a disminuir los niveles de adrenocorticotrofina y cortisol. Es posible que la fase de respuesta aguda ante el estrés esté vinculada con el rCRH-1 y que la etapa final de recuperación incluya efectos rCRH-2. Se están estudiando antagonistas de la hormona liberadora de corticotrofina como la aestresina y antalarmina predominantemente antagonistas rCRH-1 y la urocortina y antisauvignina-30 como antagonistas rCRH-2 con el objetivo de modular las respuestas al estrés desencadenada por la activación del eje adrenal.

Otro componente importante es la vasopresina, que actualmente se considera, junto con el cortisol, la principal hormona en la mediación de la respuesta al estrés. Su efecto sobre la regulación del eje CLHHA se produce, primero, a nivel de la hipófisis estimulando la liberación de adrenocorticotrofina pero también puede actuar a nivel hipotalámico potenciando la liberación de hormona liberadora de corticotrofina. Pero el rol más importante parece ser el de potenciar los efectos de esta hormona sobre la secreción de adrenocorticotrofina. El *feed-back* negativo de la secreción de corticoides también regula la secreción de vasopresina y de hormona liberadora de corticotrofina. Recordemos que la vasopresina u hormona antidiurética, además de sus funciones sobre el equilibrio hidroelectrolítico, potencia los efectos de la hormona liberadora de corticotrofina. Hoy se la considera una hormona de afrontamiento de la mis-

ma jerarquía que la hormona liberadora de corticotrofina. Entre ambas explican el afrontamiento diferencial depresógeno (hormona liberadora de corticotrofina) o agresivo (hormona antidiurética) al estrés. La liberación de vasopresina en ciertas condiciones fisiológicas como el estrés agudo está también atenuada por el *feed-back* negativo de los corticoesteroides circulantes, cualidad que se pierde en el estrés crónico. La vasopresina también influye sobre la memoria, la sensibilidad al dolor, los ritmos biológicos, el sueño REM y el balance hidroelectrolítico. Como describimos recientemente, explica el modelo de afrontamiento agresivo al estrés.

Más nuevo en su estudio pero también de compleja acción tenemos el factor natriurético atrial o atriopeptina. Es el principal inhibidor de la secreción de hormona liberadora de corticotrofina y vasopresina, anulando sus funciones ansiogénicas y depresógenas ante situaciones de estrés. Sin embargo, esta función se conoce desde hace poco tiempo. No sucede lo mismo con su acción en el balance hidroelectrolítico, que es clara desde hace años y similar a la que ejerce en otras especies. Fue aislado en 1981 por de Bold del atrium derecho e izquierdo del corazón, considerándose un diurético endógeno, un hipotensor y un inhibidor de la secreción de renina-aldosterona. De esta manera, contribuye al control, a corto y largo plazo, del balance hidroelectrolítico y de la tensión arterial, produce vasodilatación e inhibe la secreción de vasopresina. La inyección de extracto de tejido miocárdico atrial de ratas provoca importante diuresis y natriuresis. Las principales localizaciones del factor natriurético atrial comprenden miocitos, cóclea, córnea y neuronas del núcleo supraóptico y del núcleo paraventricular. Existe también evidencia de que la vasopresina induce la liberación de factor natriurético atrial. Las nuevas funciones neuroendocrinas descritas para este comprenden una acción inhibidora de adrenocorticotrofina y, consecuentemente, inhibición de cortisol, en respuesta a la hormona liberadora de corticotrofina, la de ser el factor de culminación del ataque de pánico, por inhibición de hormona liberadora de corticotrofina, *locus coeruleus* y broncodilatación, su posible intervención en la respuesta negativa al test de supresión con dexametasona en la depresión endógena y en el estrés crónico. Aclaremos aún mejor su acción ansiolítica. Ante cualquier situación nueva o no predecible, la activación autonómica provoca aumento de la frecuencia cardíaca, lo que desencadena el estímulo de la secreción de factor natriurético atrial, que a su vez provoca una inhibición sobre la hormona liberadora de corticotrofina y la vasopresina, con la consecuente disminución de la hiperactividad del eje límbico hipotálamo-hipófiso-adrenal (L-H-H-A). Así, el factor natriurético atrial sería, al menos en parte, un mecanismo endógeno para controlar la ansiedad.

Otro de los componentes clásicos de este eje es la dehidroepiandrosterona, que es el esteroide más abundante que se sintetiza en la capa reticular de las glándulas adrenales, las gónadas y el cerebro y que posee ritmo circadiano propio, inverso al del cortisol, con concentraciones mínimas por la mañana. Presenta efectos protectores a nivel cerebral (estimulación de la síntesis glial del factor neurotrófico o IGF-I, mecanismo antiapoptótico, neuroprotector y aumento del flujo cerebral), endocrinológico (suprarrenal y gonadal), inmunitario (antigluco corticoideo), cardiovascular (protector), metabólico (aumento de la glucemia por estimulación de la glucogenólisis, disminución del colesterol y de los triglicéridos), dermatológico (crecimiento piloso y seborrea) y sobre el tejido óseo (aumento de la densidad ósea). Por estos efectos, se considera que la dehidroepiandrosterona previene de los efectos de los corticoides en el estrés. Se han descrito valores disminuidos en el estrés agudo y variables en el estrés crónico y en depresión.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso tiroideo

En la depresión endógena unipolar no se registran alteraciones en los niveles basales de hormonas tiroideas (aunque las curvas de hormona liberadora de tirotrófina/tirotrófina puedan arrojar repuestas patológicas), mientras que en el segundo se evidencia aumento de triyodotironina y ligera hiperactividad del eje tiroideo. Esto explicaría el *arousal* excesivo y la buena respuesta al propranolol de esta enfermedad.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso prolactínico

Los valores de la prolactina son erráticos en la respuesta al estrés. Mientras en el estrés agudo se incrementan sus niveles, en el estrés crónico pueden continuar aumentando o no, según lo demuestran experiencias en profesionales expuestos a hablar en público. En el estrés postraumático los niveles de prolactina se detienen, pueden estar o no basalmente alterados pero no responden con el aumento esperado ante un nuevo estrés. En el estrés temprano se pueden condicionar hiperprolactinemias que persisten de por vida. Recordemos que además de sus funciones sobre la conducta sexual y maternal, la prolactina tiene efectos anaeróbicos, de crecimiento neuronal y modulación inmunológica. Estos son los más importantes por su afección a largo plazo en el estrés.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso somatotrófico

La hormona de crecimiento puede estar alterada en su secreción en forma secundaria al aumento de hormona liberadora de corticotrofina, que aumenta la somatostatina y, por ende, inhibe el eje. Obviamente esto solo sucede en el estrés crónico.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-gonadal

Los ejes gonadales se ven sumamente perturbados desde la regulación central de la hormona liberadora de hormona luteinizante, que está condicionada a perder su pulsatilidad. El típico ejemplo es la amenorrea por estrés.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-inmunológico

Las alteraciones del sistema inmune comenzaron a ser estudiadas por Leonard a principios de los años 90, con una mayoría de esos estudios iniciales que demostraron una supresión de función inmune. Esto sería lógico si pensáramos, como lo hicieron en aquel momento, que el estatus hipercortisolémico del estrés crónico y luego en continuum de la depresión provocaría una inmunosupresión apelando a las capacidades inmunosupresoras de los glucocorticoides. Sin embargo, ya en 1995, gracias a estudios de Maes, se comienza a vislumbrar evidencia de una respuesta inmunológica adaptativa compleja, pero que en vez de ser supresora es inflamatoria, es decir, con activación del sistema inmune. Las dos situaciones son ciertas. En este caso es importante diferenciar estrés de depresión. Efectivamente es un continuum, es decir, en algún momento ese estrés se transformará en depresión, pero ¿qué sucede para pasar de un cuadro al otro? No está del todo claro pero hay dos datos que son importantes:

1) En el estrés crónico se produce inmunodepresión y esto acarrea la aparición de infecciones y enfermedades.

2) En algún momento del proceso estrés-depresión una parte del funcionamiento que se venía desarrollando hasta ese momento cambia (probablemente por el constante ataque de glucocorticoides al sistema nervioso central), se alteran los receptores para glucocorticoides suprahipotalámicos, se producirá entonces una inmunomodulación (ya no inmunosupresión) y a partir de aquí aparecerá entonces depresión. Creemos que este es el orden en que ocurre.

Por otro lado, es también importante marcar que si bien los glucocorticoides son potentes antiinflamatorios, no todas las citoquinas son inhibidas por los glucocorticoides. Por ejemplo, el factor estimulante de colonias macrófágicas (M-CSF) y el factor de crecimiento tumoral beta (TGF β) no son inhibidos y la IL-4 puede aumentar. Más aún, la expresión de receptores para citoquinas sufre un *up regulation* por glucocorticoides, por ejemplo, receptores para IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, INF γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Es muy probable que con el tiempo prolongado de exposición a glucocorticoides, así como se produce *down regulation* de receptores para factores liberadores de corticotrofina su-

prahipotalámicos, ocurra lo mismo con la respuesta inmunosupresora, lo que genera una desensibilización de estos esteroides sobre la inmunidad. Avancemos un poco más.

En los últimos 10 años, la atención se concentró en los inmunomoduladores y los inmunotransmisores, particularmente las citoquinas, tanto las inflamatorias como las antiinflamatorias. Las citoquinas transmiten información valiosa desde el sistema inmune periférico. Es importante remarcar en este punto que ciertos tratamientos con citoquinas proinflamatorias como el interferón- α provocan severos cuadros depresivos en aproximadamente el 50% de los tratados, lo que evidencia claramente una relación causal entre ambos sistemas. Las citoquinas median la información entre el sistema inmune y el sistema nervioso central, en parte se transportan a través de la barrera hematoencefálica y en parte estas citoquinas periféricas estimulan la microglía y astrocitos provocando la liberación de citoquinas in situ. Las citoquinas más importantes que actúan en el sistema nervioso central son la IL-1, IL-2, IL-6 y el TNF α . Tendremos un grupo de citoquinas proinflamatorias que están claramente activadas durante la depresión y otras antiinflamatorias que se encuentran disminuidas. Está recientemente demostrado que la secreción de citoquinas en el sistema nervioso central no solo estimula o inhibe el eje HPA, sino que además, y esto complejiza mucho más nuestro esquema, es estimulada por la secreción de neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina o la dopamina. Por ejemplo, el aumento de noradrenalina en el sistema nervioso central produce la liberación de IL-6, que es responsable de iniciar una cascada inmunológica con aumento de la liberación de IL-1, IL-2 y TNF α .

Proteínas de estrés

Conjuntamente con los mecanismos reparadores del ADN, las células tienen un sistema epigenético de reparación y mantenimiento de la integridad proteínica. Este sistema protege a la célula de diversas noxas ambientales como altas temperaturas, sustancias tóxicas, radiaciones, etc., sintetizando proteínas de estrés llamadas *heat stress proteins* (HSP o hsp). Este término proviene de las células sobrevivientes a altas temperaturas y su capacidad de síntesis de proteínas de 40 y 70 KDa, hsp40 y hsp70, respectivamente. Luego se hallaron otras familias de proteínas relacionadas con el sistema como las estrés90, estrés70, chaperonin60 y la ubiquitina.

Dejemos claro que la expresión de HSP está presente en pequeñas cantidades en todas las células bajo condiciones normales con la función de facilitar la síntesis proteica. Proteínas como la estrés70 además pueden reparar proteínas, romper agregados insolubles y guiar proteínas irreversiblemente dañadas al sistema

lisosomal de degradación. En condiciones de estrés, estas proteínas se unen a otras proteínas más vulnerables evitando su desnaturalización y formación de agregados insolubles. Es decir, si bien las proteínas de estrés son parte de la estrategia de la célula para protegerse del estrés, la sumatoria de todas las respuestas celulares debe tenerse en cuenta en el impacto sobre el organismo en su totalidad. Otro ejemplo de cómo un mecanismo citoprotector se puede volver citotóxico si escapa de control o de rango. Por otra parte, la inducción de la síntesis de proteínas de estrés puede cuantificar el grado de estrés del organismo.

Pasos en la respuesta al estrés

Los factores ambientales pueden ser estresores cuando provocan la activación de todo el circuito neuroanatómico ya descripto. Pero también pueden ser amortiguadores cuando inhiben el circuito por acción sobre circuitos paralímbicos de inhibición amigdalina (orbitofrontales o cingulares).

Es decir, que toda situación ocasionará una respuesta bioquímica que se traducirá en una respuesta conductual previo paso, como ya dijimos, por una evaluación simbólica (límbica) y cognitiva (cortical).

Recién después de este paso cognitivo y emocional se percibe el estrés y se activan los sistemas de aminoácidos rápidos, que al depender de canales iónicos provocan respuesta casi inmediata. Así, la primera respuesta al estresor desencadenará respuestas neuroquímicas de corto plazo.

Si el estímulo continúa en intensidad, frecuencia, repetición o incluso recuerdo o prolongación en fantasía, se activarán los sistemas de respuesta media, donde se involucran neurotransmisores clásicos.

Si el estímulo permanece sin extinguirse, recién en este último intento adaptativo, se activarán respuestas neurohormonales de largo plazo. Esto convertirá la memoria al estresor en larga, crónica o casi eterna.

Y en cualquiera de estas etapas se van a producir respuestas conductuales, emocionales y cognitivas en un marco de retroalimentación continua que permite reevaluaciones cognitivas y simbólicas nuevas ante los mismos o nuevos estresores reconocidos o asociados.

Sinteticemos esto con la **FIGURA 1**, tomada de C. Bonnet y C. Luchina.

Carga alostática

Bruce McEwen describe los mecanismos de adaptación que procuran la homeostasis, denominándolos allostasis. "Allo" significa 'variable' y enfatiza que los sistemas allostáticos tienden a la estabilidad del organismo a través de su modificación permanente. Como vimos antes, esto se logra por medio de un intrincado

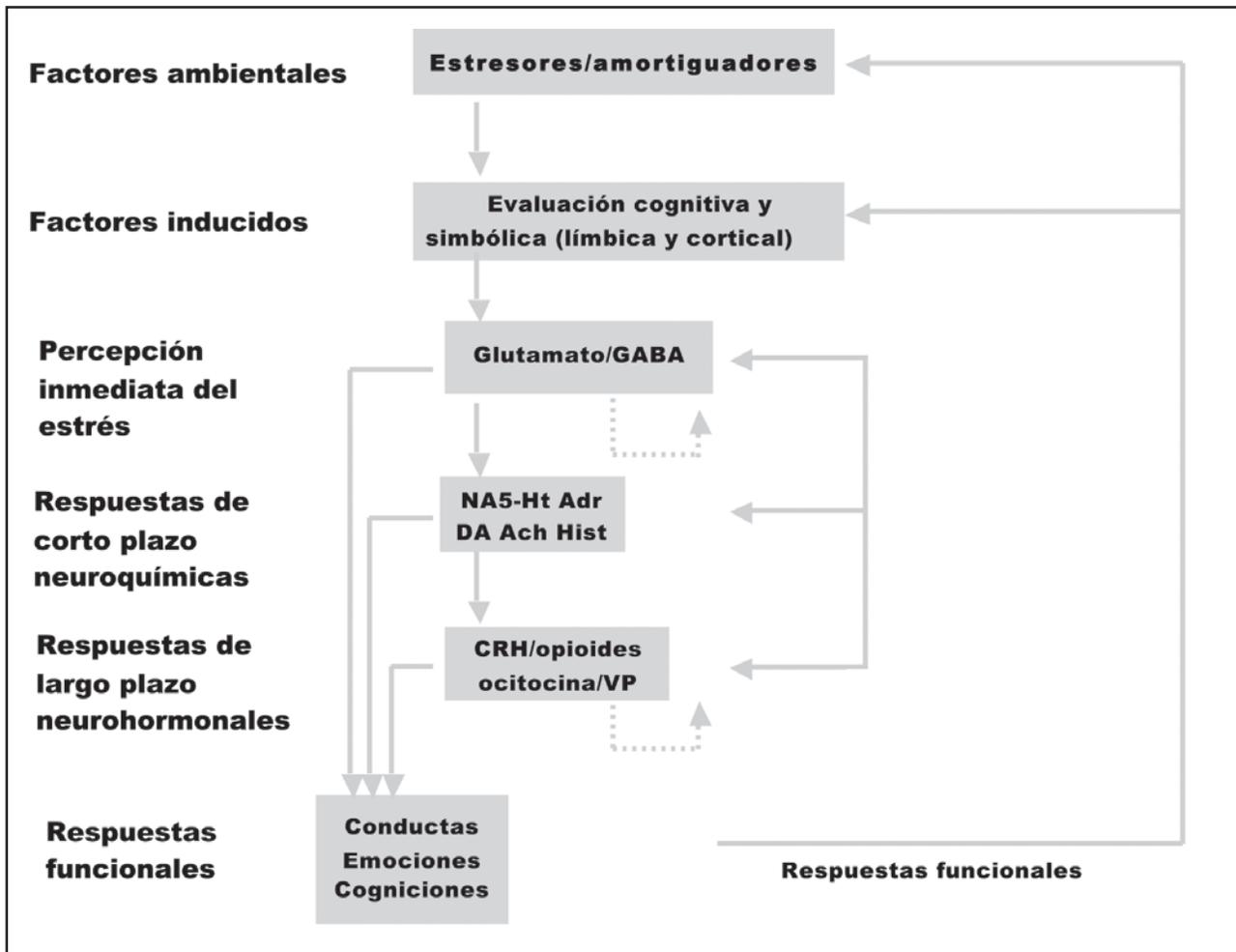


FIGURA 1. Respuesta al estrés.

y complejo sistema de organización entre el cerebro, el sistema endocrino y el sistema inmunológico. Es importante destacar que el mismo McEwen explica que allostasis no es solo la respuesta *fight or flight*, sino mantener el equilibrio en cualquier situación que se presente. Por ejemplo, levantarnos por la mañana requiere la activación de muchos sistemas en forma articulada, situación que logramos gracias a la allostasis. Su artículo primigenio en 1998 sobre los efectos protectores y deletéreos de los mediadores del estrés abrió una nueva perspectiva al hacernos entender que había consecuencias normales (e incluso benéficas del estrés y no solo malignas). Presenta el concepto de allostasis como la resultante de los procesos adaptativos, explicando que del interjuego puede quedar una carga o residuo. Cuando hay un mal funcionamiento de la allostasis por situaciones de estrés patológicas, entonces se denomina carga alostática. Es el desgaste de los sistemas neuroendocrinos que se produce tanto por una actividad extrema o demasiado baja, en respuesta a las tensiones y a la necesidad adaptativa. Esta sería la habilidad de adquirir estabilidad a través

del cambio. El precio por ese cambio, como enfatiza el autor, no es el mismo para todos. Así como no todas las personas reaccionan igual ante una situación estresante, tampoco todas las tensiones provocan la misma carga alostática. Por qué la allostasis se transforma en carga alostática en algunas personas y no en otras tiene causas probablemente genéticas.

Se describen cuatro tipos de carga alostática:

- La que está provocada por el estrés frecuente que causa una respuesta física inmediata.
- La respuesta normal al estrés aunque constante, cuyo resultado es una exposición prolongada a las hormonas del estrés (catecolaminas, adrenalina y noradrenalina y glucocorticoides).
- Cuando la respuesta física al estrés se prolonga en el tiempo.
- Cuando se produce una respuesta física inadecuada al estrés.

Desde una perspectiva clínica se comenzó a señalar un rumbo: nuestros mecanismos adaptativos son bá-

sicamente los mismos que hace millones de años. Las tensiones y amenazas de la vida moderna generan cambios que, aun cuando puedan permitir una razonable eficacia frente a las situaciones estresantes, pueden generar una deuda que, tarde o temprano, se pagará con salud. Es decir, cada situación que pone en juego la homeostasis tiene la probabilidad de dejar una carga residual llamada alostática que significa un peligro acechante para nuestra salud. En las necesidades de adaptarnos, producimos un desgaste en nuestros sistemas neuroendocrinos que se denomina carga alostática.

Distrés

Repitamos algunos conceptos para poder definir qué entendemos por distrés. El distrés tiene múltiples acepciones pero lo vamos a definir como un estado de estrés negativo en el cual la adaptación y el enfrentamiento a situaciones aversivas son fallidos para devolver al organismo a una situación de homeostasis o, como dijimos más arriba, de allostasis. El estrés no es siempre negativo, es más, a veces es útil para salir fortalecido de ciertas situaciones (eustrés). El distrés puede proceder tanto de fallas en el control del estrés agudo como en el crónico. Ahora bien, es importante que sepamos, al menos en parte, el motivo por el cual podemos pasar desde una situación de estrés a una de distrés. La transición depende de ciertos factores, como la duración e intensidad del estresor, la predictibilidad y la posibilidad de control. El distrés o estrés negativo puede ser de corto o largo plazo, causará ansiedad, irritabilidad, dificultades psicosociales y puede ser el inicio de distintas enfermedades tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Por ejemplo, el nacimiento de un hijo representará una situación de eustrés (estrés positivo) en la mayoría de los casos; la muerte de un ser querido también desencadenará un estrés pero en este caso seguramente será negativo (distrés). Por supuesto que esto también dependerá de la vulnerabilidad genética y de las experiencias y aprendizajes tempranos.

Estrés y neurodesarrollo

Este tema es fundamental ya que permite explicar la endogenización de las vivencias reactivas. El rol del estrés sobre los procesos del neurodesarrollo, tanto en la vida prenatal como posnatal, ha sido esclarecido a través de cientos de trabajos de investigación aunque algunos aspectos permanecen sin dilucidar. Sabemos que en el bulbo olfatorio, en el área CA3 del hipocampo y cerebelo existe neurogénesis en la vida posnatal dado que se encuentran células en estado premitótico. De igual forma, continúan en la etapa posnatal procesos de gliogénesis cerebral, donde los factores de crecimiento neuronales y gliales juegan un rol fundamental en los mecanismos de resiliencia celular.

Así todas aquellas experiencias vitales, fundamentalmente tempranas, vividas como factores estresantes ya sean de carácter real y objetivable (afecciones sistémicas, mal nutrición, catástrofes, etc.) o vivencias menos objetivables (traumas psicológicos, conflictos fantaseados, etc.), interactúan biológicamente produciendo lesión funcional. Sin importar el tipo de experiencia, mientras esta sea evaluada por el individuo como estresante, mostrarán una interacción con otros factores concomitantes (genéticos, biológicos, ambientales, psicológicos, socioculturales). Según las características de dicha interacción, se determinarán en primera instancia trazas y modelos de respuestas biológicas. De esta forma, el procesamiento individual ante los estímulos estará íntimamente relacionado con dichas trazas biológicas, dando como resultante los diferentes patrones de afrontamiento al estrés.

Los trabajos realizados con pacientes que sufrieron abuso o maltrato infantil (incluyendo aquí no solo la agresión, sino también el abandono) muestran que esos individuos presentan vulnerabilidad a la depresión, trastornos de ansiedad y menor capacidad de respuesta a factores estresantes en la edad adulta. Esto pone de manifiesto la influencia de las experiencias tempranas sobre las respuestas conductuales futuras, tanto normales como patológicas.

En la **FIGURA 2**, tomada de pioneros trabajos de Hein y Nemeroff, se simplifica la interacción entre los aspectos biológicos, psicológicos tempranos y conductuales, siendo el eje adrenal y la corteza hipocámpal los sitios de mayor repercusión (y a la vez los más estudiados) en la respuesta al estrés.

Como decimos siempre en nuestras conferencias, este gráfico representa, a nuestro criterio, el mejor correlato psiconeuroendocrino de las series complementarias freudianas.

Recordemos, en forma muy simplista, que la primera serie culminaba en lo genético. La segunda relacionaba esto con las vivencias infantiles reales o fantaseadas dejando una “disposición” o desarrollo (que traduciríamos como vulnerabilidad) y la tercera era la relación entre las situaciones actuales y esta predisposición.

Repitamos que el fenotipo vulnerable tiene entonces hiperactividad límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal, hipertono noradrenérgico, aumento de los fenómenos de neurotoxicidad y disminución de los fenómenos de neurogénesis. Los cambios conductuales incluyen depresión, ansiedad, trastornos de personalidad o enfermedades psicosomáticas, entre otros.

Es decir, que el estrés crónico sobre el *background* genético altera la expresión en el hipocampo de diversas moléculas. Así, el crecimiento neuronal se ve afectado por la disminución del factor neurotrófico

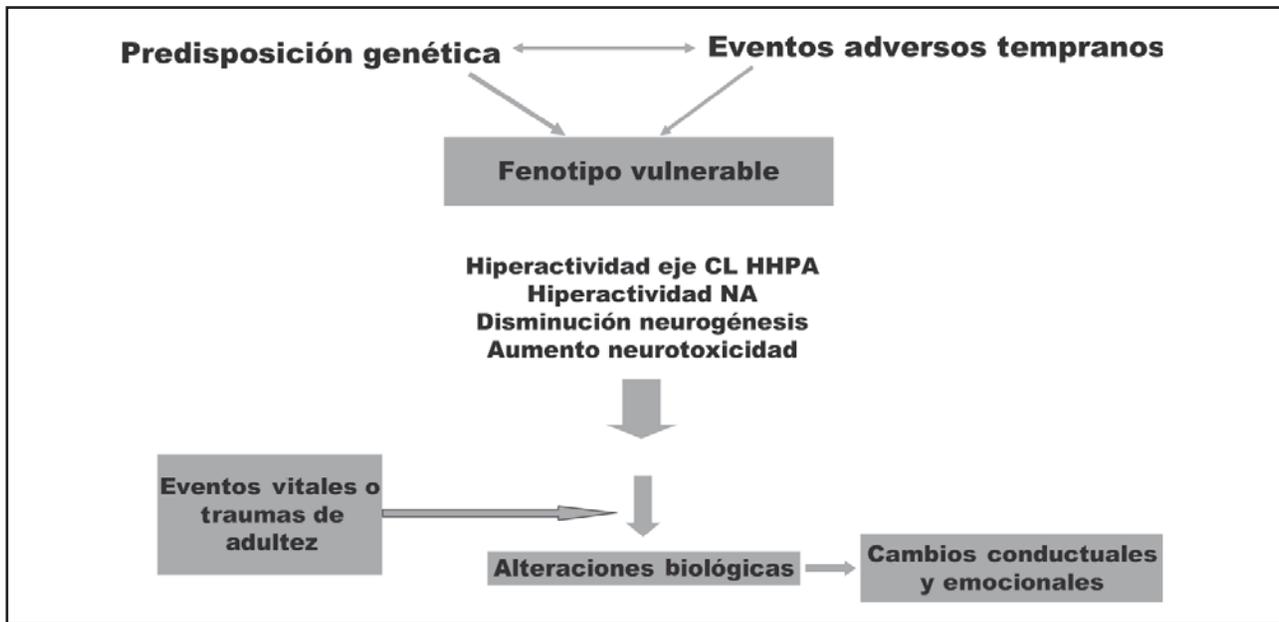


FIGURA 2. Interacción entre los aspectos biológicos, psicológicos tempranos y conductuales en la respuesta al estrés.

derivado del cerebro, del factor de crecimiento neuronal, de la proteína G subunidad alfa Q (GNAQ), de la quinasa de tipo CDC (CLK1), de las moléculas de adhesión celular neuronal (NCAM) y de la M6a, entre otras. También disminuyen las sinapsis por disminución de la expresión genética de la sinapsina, y disminuyen factores transcripcionales por disminución de la proteína de unión al elemento de respuesta a cAMPC (CREB) y MAK2. Las neurotransmisiones se ven afectadas por disminución de la expresión de 5HT1A y GABA. La inmunidad también se ve afectada al alterarse la expresión genética para IL-1b y TNF. Todo esto se resume en disminución de la neurogénesis, de la formación de espinas dendríticas y de la potenciación a largo plazo.

Debemos tener en cuenta que disponer de un genotipo vulnerable que nos lleve a responder a las crisis con distrés puede obedecer a que el individuo nació con predisposición genética a ello o lo adquirió a causa de eventos adversos tempranos, experiencias infantiles patógenas que pudieron influenciar sobre la manera en que se configuró la modulación del sistema nervioso central en los primeros tres años de vida, que son los años de mielinización activa.

En otras palabras, ya sea por genética o por adquisición se puede tener un modo vulnerable de respuesta al estrés que conduce a vivir en hiperalerta, con disminución de la neurogénesis y aumento de la neurotoxicidad. Es decir, vivir con una discapacidad para enfrentar los eventos vitales o traumas de la adultez, produciendo entonces cambios conductuales o emocionales, depresión, enfermedad psicosomática o trastorno de personalidad.

Vulnerabilidad genética

No está claro aún cuáles son los genes implicados en las respuestas al estrés, sin embargo, los más estudiados hasta la actualidad, son: GR, MR, FKBP5, CRH1, GABA A6, OPRM1, MAO, SERT, COMT, TPH2.

Vulnerabilidad de experiencias tempranas

De entre las investigaciones que han estudiado los eventos adversos tempranos, el mejor ejemplo quizás sea el trabajo de Schultz. Según este autor, hay evidencia traumática temprana en ratones concebidos por un método de fertilización in vitro. Tenían más dificultades para retener la información espacial, resultantes de que la fecundación en el laboratorio podría modificar ciertas funciones del hipocampo, viéndose particularmente afectadas sus conexiones con zonas corticales y alterándose la respuesta emocional de miedo y la agresividad. Al no tener aversión, al no experimentar miedo, disminuye la capacidad de supervivencia. Obviamente no pretendemos extrapolar esto a seres humanos. Una mujer que se somete a tratamientos de fertilización para poder tener un hijo sufre con creces, cuidando al niño luego de su nacimiento, las zonas corticales y amígdalo-corticales que puedan estar dañadas.

Es importante la densidad y proporción de los receptores cerebrales para mineralocorticoides y glucocorticoides ya que definen la acción que ejercerán los glucocorticoides en el cerebro influyendo en la reactividad individual al estrés y en la actividad del eje adrenal. Por otro lado, la relación entre estos receptores parecería estar determinada genéticamente, sin embargo, es “ajustable” según las experiencias vividas. Es por esta razón que

algunas experiencias tempranas pueden influir en la organización del eje adrenal y en cómo será activado ante situaciones estresantes en la adultez. Veamos un ejemplo: se ha realizado el siguiente experimento en ratas: se presentan dos grupos de neonatos con sus respectivas madres; un grupo de neonatos es separado de sus madres durante cortos períodos de tiempo cada día, el otro grupo es separado de sus madres por períodos más prolongados. En el primer caso, cuando se los vuelve a colocar junto a sus madres se produce un mayor cuidado y apego materno con mayor estimulación sensorial. Se ve en este grupo que en su adultez la reactividad adrenal es menor ante una situación estresante, esto debido a que la manipulación temprana produce un aumento en la expresión de receptores para glucocorticoides hipocampales, lo que aumenta la sensibilidad a estos, con el consecuente aumento de la acción inhibitoria de los glucocorticoides sobre el eje. En el segundo grupo, a diferencia del primero, los receptores para glucocorticoides disminuyen porque el aumento en el tiempo de separación produce mayores niveles de cortisol en ese lapso. Consecuentemente habrá una menor posibilidad de inhibición del eje adrenal con mayores niveles de corticosteroides durante la vida adulta y mayor respuesta adrenal –en cantidad y tiempo– ante situaciones de estrés.

Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés agudo y crónico

Ya hemos dicho que el comportamiento del eje adrenal frente al estrés crónico es homologable al encontrado en las depresiones. A partir del hallazgo de hipercortisolemia y de aumento de la excreción urinaria de cortisol en pacientes con depresión endógena y en estrés crónico, se infirió una hiperactividad del eje adrenal en estas patologías, que se confirma en la respuesta de no supresión en el test de supresión con dexametasona.

En el estrés crónico hay aumento de hormona liberadora de corticotrofina y subsensibilidad de receptores centrales para glucocorticoides.

En sentido opuesto, en el estrés agudo se puede observar que biológicamente sus respuestas son muchas veces opuestas. El estrés agudo y el estrés postraumático tienen otra expresión biológica.

Sostenemos hace mucho que el estrés postraumático es, en sentido amplio, un estrés agudo que cognitiva y biológicamente es vivido en forma crónica.

Los pacientes con estrés agudo o postraumático tienen niveles bajos de cortisol e hiperrespuesta al test de supresión con dexametasona (TSD súper supresor), lo que sugiere un grado máximo de inhibición del eje. Este patrón secretorio es similar al hallado en algunos subtipos poco frecuentes de depresión como son la estacional y la atípica y también en el síndrome de fatiga crónica.

Consignamos las diferencias básicas de respuesta del eje adrenal en la **FIGURA 3:**

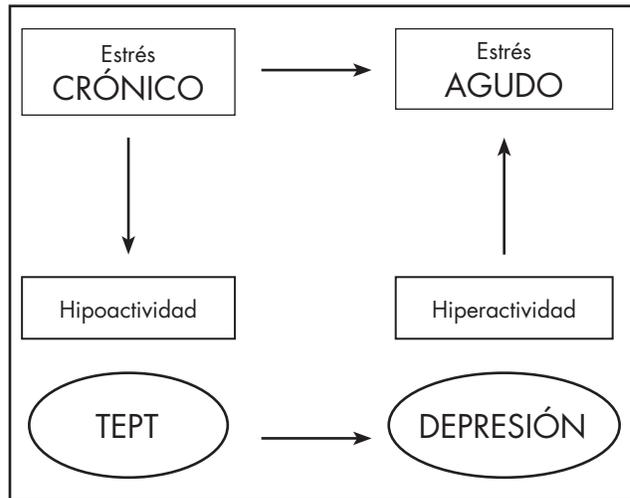


FIGURA 3. Diferencia de respuesta del eje adrenal al estrés.

Hay autores que suponen que la hipocortisolemia del estrés postraumático es consecuencia de una adaptación crónica. Sugieren que en el momento del estrés agudo, imprevisto y catastrófico, hubo un primer momento de aumento brusco de cortisol que significó una retroalimentación importante con bloqueo de receptores centrales. Sin embargo, estudios recientes con pacientes ingresados a salas de emergencias en el momento del trauma muestran desde el inicio una disminución del cortisol libre urinario. Tal vez la respuesta primera del eje al trauma determine quién va a desarrollar estrés postraumático y quién no, dado que no todos los sujetos expuestos a catástrofes desarrollan la enfermedad.

En conclusión, tanto la depresión como el estrés postraumático pueden presentar alteraciones opuestas en afinidad o número de receptores de glucocorticoides hipocampales. Sin embargo, ambos trastornos presentan atrofia hipocampal. La atrofia hipocampal con hipocortisolismo puede deberse al efecto tóxico de los elevados niveles de cortisol en el momento del trauma, asociado a la vulnerabilidad del hipocampo por el aumento de la función (**TABLA 1, TABLA 2**).

En el trastorno por estrés postraumático, los síntomas de ansiedad aparecen luego de haber vivido un evento traumático severo e inusual (guerra, abuso sexual, secuestro, accidente, asalto, inundación, etc.) que pone en peligro la propia vida o la de un congénere.

Los síntomas más frecuentes son: recuerdos y/o sueños vívidos relacionados con el evento traumático, cambios del humor, estados de alerta (hipervigilancia), irritabilidad, insomnio y conductas tendientes a evitar estímulos asociados al evento. La anterior reacción al estrés

Tipo de ESTRÉS	Similitudes con	Cortisol	Test supresión a dexametasona	Test CRH/ACTH
Crónico	Trastorno depresivo	↑	No supresor	↓
Agudo	Trastorno de estrés postraumático	↓	Hipersupresor	↓

TABLA 1. Comparación del estrés con otros trastornos.

Tipo de ESTRÉS	rCRH linfocitarios	PRL	Test TRH/TSH	DHEA	Inmunidad
Crónico	↓	Normal o ↑	Normal o chata	Normal	TH 1
Agudo	↓		Hiperrespuesta	↓	TH 2

TABLA 2. Evaluación bioquímica del tipo de estrés.

puede resolverse en los próximos tres meses (la mitad de los casos), mientras en otros tiende a cronificarse e incluso a tornarse severa (trastorno de ansiedad atípico). La mayoría de los síntomas se resuelven al cabo de 2 años.

Conclusiones sobre el estrés

La palabra estrés se ha convertido en un vocablo habitual en nuestras sociedades actualmente. Hace algunos años se hacía referencia a este estado como estar nervioso o tal vez estar superado. Hoy simplificamos todas estas expresiones como estar estresado. Sin embargo, esta simplificación resulta un engaño. El estrés es necesario para la vida, ya que sin este sistema no podríamos enfrentar ninguna situación cotidiana y mucho menos las no cotidianas y sus dificultades. No obstante, son estos mismos mecanismos psiconeuroinmunoendocrinológicos los que serán responsables de perpetuarse en el tiempo, modificar en forma crónica nuestras respuestas y finalmente generar patología. Tal vez nuestro organismo, en la búsqueda de un equilibrio, altera nuestros ejes, pero estos cambios, como vimos, terminan siendo dañinos para el sistema nervioso, cardiovascular y metabólico. En la última década pudimos agregar en el estudio del estrés, el engranaje inmunológico avanzando en esta interrelación entre sistemas. El estudio y la investigación permanente en el campo del estrés nos permiten conocer nuestro funcionamiento ante eventos adversos y orientarnos decididamente a nuevas estrategias terapéuticas en las distintas patologías relacionadas con el estrés. Nos acercamos cada vez más hacia la prevención de las alteraciones psiconeuroinmunoendocrinológicas, a medida que más conocemos sobre nuestros ejes. Por todo esto creemos imprescindible saber qué representa el estrés a nivel biológico, psicológico y social con el fin de disminuir nuestra vulnerabilidad ante las distintas problemáticas, vivencias y la posibilidad de desarrollar enfermedades relacionadas con el estrés.

Resiliencia

La otra cara de la vulnerabilidad al estrés es la resiliencia. Se refiere a la capacidad que tienen las personas para desarrollarse psicológicamente sanas, aun viviendo en contextos adversos.

La resiliencia es un sistema de estrés que es eficiente si es capaz de activarse pero también de desactivarse en caso necesario. A veces los individuos responden al estrés pero no logran desactivar esta respuesta, entonces, se vuelven vulnerables a su propio sistema de estrés. Resiliente es aquél que enfrenta una situación hostil y/o aversiva y sale fortalecido.

Con un implacable parangón con los materiales, hablamos de que una persona sometida a una situación traumática se estresa (más correcto sería, tal vez, decir se distresa) o sale resiliente. Creo que debiéramos incorporar la acritud como respuesta desadaptativa humana. Esta se vería en las caracteropatías donde la forma de reaccionar ante un cambio en el medio se manifiesta de modo igual, repetido, inflexible y perseverante.

En la vida orgánica hay resiliencia desde los niveles más simples a los más complejos. En este aspecto, la resiliencia puede ser innata o adquirida. La célula puede desarrollarla gracias a un equilibrado balance de factores de crecimiento y muerte neuronal. El ser humano nace con ella o la desarrolla de acuerdo con sus experiencias tempranas y a la adaptación al sistema familiar, social y cultural que lo circunda.

Desarrollo de resiliencia

Desde una perspectiva genética la resiliencia puede conceptuarse como el grado en el cual las personas con riesgo genético no resultan afectadas por trastornos mentales ante la adversidad. Hay factores genéticos que contribuyen a la resiliencia, es decir, genética que nos protege contra las lesiones ambientales. Sin embar-

go, no debemos olvidar que estas influencias genéticas actúan de una manera probabilística y no determinista. En la mayor parte de los estudios se han investigado los polimorfismos en el transportador de la monoaminooxidasa-A y en el transportador de serotonina SERT. Los sujetos de la muestra podían tener la variante dos alelos largos (L/L), la variante alelo largo-alelo corto (L/s) o la variante dos alelos cortos (s/s). Se sometió a los sujetos de la experiencia a escalas de eventos estresantes como mudanzas, cambios de pareja, cambios de colegio, etc., entre los 21 y los 27 años (en promedio todos tuvieron de uno a cuatro eventos estresantes). Un tercio de esta población –los que tenían dos alelos largos– no sufrió depresión después de haber tenido los eventos estresantes. En cambio, la mayoría, los dos tercios, ya fuera que tuvieran los dos alelos cortos, o corto-largo, sufrieron depresiones después de atravesar las situaciones estresantes. Es decir, que estos dos tercios de la población tenía un SERT menos funcional, lo cual, además, indica que tendrían pobre respuesta terapéutica a aquellas moléculas que actúan sobre el SERT y que responderían probablemente mejor a moléculas de acción dual. Por otro lado, también evaluaron la actividad del gen de la monoaminooxidasa-A y observaron que las variantes alélicas de baja producción de monoaminooxidasa mostraban mayor grado de síntomas antisociales y agresivos a diferencia de aquellos con alta producción de esta enzima, quienes mostraron menos gravedad en sus síntomas. Otro estudio genético describe la implicancia de las distintas variantes alélicas del gen BDNF. Así, las variantes alélicas val/val corresponden a personas más vulnerables al estrés, y las met/met, a más resilientes. Hay otros genes involucrados en la vulnerabilidad o la resiliencia, como son el de los receptores 5 HT1, 5HT2, MAO A, FKBP5.

Factores evolutivos

La resiliencia frente a la adversidad depende de un correcto balance entre la agresividad real, la evaluación cognitiva y simbólica que hagamos de ella, cómo la procesemos, cómo la expresamos y cómo la superamos. Para esto es importante la escalada evolutiva que hacemos como especie tanto biológica como culturalmente.

Pero no se nace resiliente. Si bien hay un componente genético importante en su desarrollo, no es suficiente para generar un individuo resiliente. Tampoco es posible desarrollarla como parte de la voluntad, pues siempre estará en íntima relación con el ambiente que nos rodea en nuestros primeros años de vida. Tampoco encontraremos un patrón o fórmula para lograrla, sino que cada uno la presentará en función de sus necesidades y sobre todo del contexto familiar y cultural que lo rodea. Dice Cyrulnik, el introductor del término y ejemplo de resiliencia personal como huérfano de guerra: *La resiliencia*

se teje: no hay que buscarla sólo en la interioridad de la persona ni en su entorno, sino entre los dos, porque anuda constantemente un proceso íntimo con el entorno social. Reconoce factores que la propician y desencadenan.

Biología de la resiliencia

Conocemos por resiliencia celular a los mecanismos que posee la célula, como sistema vivo, para propender a su crecimiento y maduración y para evitar su muerte.

La resiliencia celular es básica para los procesos de neuroplasticidad. Para ello es necesaria una permanente interrelación entre estímulos excitatorios e inhibitorios, que luego de su procesamiento producen neurogénesis o aumento de espinas dendríticas y *sprouting* axonales por un lado o muerte celular y podas sinápticas, por el otro. El sistema nervioso es sumamente activo, necesita para su crecimiento y maduración un balance adecuado de ambos procesos.

Conocemos los mecanismos celulares de transmisión de mensajes físicos o químicos con su secuencia de primeros, segundos y terceros mensajeros que llevan a la desrepresión génica para la formación de proteínas receptoriales y no receptoriales. Conocemos también los mecanismos de neurotoxicidad mediados por aminoácidos excitatorios y mensajeros retrógrados tipo óxido nítrico o ácido araquidónico que llevan a la muerte por apoptosis o necrosis. La correcta suma algebraica resultante de estos efectos, dependientes de mecanismos neuronales y gliales, es lo que permite adquirir respuestas adaptativas plásticas. Cada célula está en continuo cambio para adaptarse a las situaciones favorables o amenazantes, tratando de alcanzar una homeostasis que nunca será lograda ya que esta generará nuevos cambios. La homeostasis total solo se alcanza con la muerte. Es decir, toda neurona debe fabricar o recibir productos que impidan el homicidio o suicidio celular. Esta muerte celular puede darse por tres vías: muerte por radicales libres o muerte por neurotoxicidad (homicidio) y muerte por apoptosis (suicidio).

Los protectores específicos que dan sobrevida al generar resiliencia son, entre otros, los factores de crecimiento neural. Vimos en el capítulo sobre los factores relacionados con el eje somatotrófico que los factores de crecimiento neural intentan la permanente reparación neuronal mediante la formación de sinaptogénesis, neurogénesis y evitación de la neurotoxicidad.

Recordemos que los factores de crecimiento neural intentan la permanente reparación neuronal mediante la formación de sinaptogénesis, neurogénesis y evitación de la neurotoxicidad.

En el estrés crónico o en la depresión se pierde el balance entre los factores regulatorios de sobrevida neuronal por aumento de la neurotoxicidad glutamatérgica,

reducción de la capacidad energética celular y reducción de niveles de factores de crecimiento neural. También se pierde la capacidad funcional de los receptores hipocampales para esteroides, anulándose el normal fenómeno de *shut off*, lo que determina la hiperactivación del eje adrenal y del sistema simpático. Es decir, se pierde la resiliencia.

Los antidepresivos en general, independientemente de su mecanismo de acción sináptico, y varios antirrecurrentes también, aumentan la liberación de factores de crecimiento y la producción de receptores TrK. Recordemos que por mecanismos similares normalizan la sensibilidad de receptores hipocampales para glucoesteroides, por acción sobre el ARNm para la producción de estos.

Pero lo más categórico para destacar es que la formación de factores de crecimiento neural es inducida no solo por factores biológicos intrínsecos o terapéuticos, sino por factores psicosociales como ambiente enriquecido, ejercicio, situaciones de estrés leve y no amenazante, etc. Es decir, que lo social actúa siempre sobre mecanismos biológicos de vulnerabilidad preexistente (genéticos y adquiridos en la temprana infancia), produciendo nuevos intercambios que se traducirán en nuevas vulnerabilidades y resiliencias.

Son muy interesantes los experimentos de resiliencia en animales.

El grupo de Meaney, un neurobiólogo canadiense, demuestra que las ratas madres que espontáneamente cuidan mejor a sus crías generan descendencia con:

- Aumento de la densidad neuronal y volumen celular del hipocampo.
- Aumento del ARNm para BDNF en hipocampo.
- Aumento de subunidades del r.NMDA, para el *binding* de glutamato.
- Aumento de la liberación de acetilcolina en el hipocampo.
- Mejor *performance* en memoria y aprendizaje.
- Aumento de la sinaptogénesis hipocampal, con aumento de sinaptofisinas y proteínas de adhesión N-CAM.

Las crías de ratas madres con bajo cuidado, que fueron separadas y cuidadas por madres con alto potencial de cuidados, cuando son adultas no se diferencian de las nacidas y criadas por madres “buenas” o cuidadoras. Las hijas de ratas cuidadoras mantuvieron sus características “resilientes”, aun cuando se las separara y se las pusiera al cuidado de las ratas no cuidadoras o “malas”.

Está demostrada entonces la importancia de la predisposición genética que hace que estas ratas sigan siendo resilientes, aun cambiadas a un ambiente adverso o poco estimulante. Pero también queda demostrado lo opuesto: el ambiente puede influir sobre la genética y

transformar ratas “genéticamente débiles” en ratas que por medio de crianza “buena” adquieren características de resiliencia. En conclusión, el ambiente enriquecido también aumenta la potencia sináptica y la neuroplasticidad.

Hasta aquí tenemos entonces dos situaciones opuestas que generan cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Por un lado, el estrés crónico y los traumas generados por el ambiente pueden aumentar la vulnerabilidad del sistema nervioso central a la acción de distintas noxas con atrofia neuronal y disminución de las conexiones interneurales, que en nuestra especialidad se traducirá en patología psiquiátrica. Por el otro, las mismas experiencias en animales con adecuados rasgos genéticos o ambientes enriquecidos desde temprano pueden generar aumento de la resiliencia, evidenciado en la fortaleza para una correcta y adaptada inserción en un medio desfavorable.

Resiliencia en humanos. Psicología de la resiliencia

Dentro de la psicología de la resiliencia hay dos puntos que son importantes: la personalidad y los procesos de afrontamiento. La primera se refiere a todas las características que determinan cómo una persona piensa, percibe y se relaciona con el medio. Incluye el temperamento y los componentes emocionales y cognitivos. En el segundo caso (*coping*), se refiere a las estrategias individuales para enfrentar las situaciones de estrés que pueda presentar el individuo. Incluye respuestas emocionales, conductuales y cognitivas. La personalidad es estable en el tiempo, no así el *coping*, que puede variar según las circunstancias del momento vital.

Las personalidades resilientes son aquellas caracterizadas por un fuerte, bien diferenciado e integrado sentido de sí mismo, que incluye la autoestima, la autoeficacia, el autoentendimiento, las proyecciones futuras positivas. Es el caso del afrontamiento.

Podríamos resumir lo dicho hasta aquí especificando cuáles son los pilares de la resiliencia según Aldo Melillo:

- **Autoestima consistente.** Es la base de los demás pilares y es el fruto del cuidado afectivo consecuente del niño o adolescente por un adulto significativo, “suficientemente” bueno y capaz de dar una respuesta sensible.
- **Introspección.** Es el arte de preguntarse a sí mismo y darse una respuesta honesta. Depende de la solidez de la autoestima que se desarrolla a partir del reconocimiento del otro. De allí la posibilidad de cooptación de los jóvenes por grupos de adictos o delincuentes, con el fin de obtener ese reconocimiento.
- **Independencia.** Se definió como el saber fijar límites entre uno mismo y el medio con problemas; la capacidad de mantener distancia emocional y física

sin caer en el aislamiento. Depende del principio de realidad que permite juzgar una situación con prescindencia de los deseos del sujeto.

- **Capacidad de relacionarse.** Es decir, la habilidad para establecer lazos e intimidad con otras personas, para balancear la propia necesidad de afecto con la actitud de brindarse a otros. Una autoestima baja o muy alta producen aislamiento: si es baja, por autoexclusión vergonzante y si es demasiado alta, puede generar rechazo por la soberbia que supone.
- **Iniciativa.** El gusto de exigirse y ponerse a prueba en tareas progresivamente más exigentes.
- **Humor.** Encontrar lo cómico en la propia tragedia.
- **Creatividad.** La capacidad de crear orden, belleza y finalidad a partir del caos y el desorden. Fruto de la capacidad de reflexión, se desarrolla a partir del juego en la infancia.
- **Moralidad.** Entendida esta como la consecuencia para extender el deseo personal de bienestar a los semejantes y la capacidad de comprometerse con valores. Base del buen trato.
- **Capacidad de pensamiento crítico.** Es un pilar de segundo grado, fruto de la combinación de todos los otros y que permite analizar críticamente las causas y responsabilidades de la adversidad que se sufre, cuando es la sociedad en su conjunto la adversidad que se enfrenta. Y se proponen modos de enfrentarse y cambiarlas.

En suma, entendemos por resiliencia personal a aquellos mecanismos que le permiten a un individuo aprovechar las crisis para su crecimiento.

Nuestro modo de enfrentar depende tanto de lo heredado como de lo aprendido. O sea, depende de una buena ecuación entre “*nature and nurture*”.

Freud había presentado en sus series complementarias un modelo sumamente útil para entender cómo lo genético interactuaba con las vivencias infantiles “reales o fantaseadas”, que dejaban una vulnerabilidad (biológicamente diríamos un fenotipo vulnerable) sobre la cual actuaban las vivencias o sucesos actuales, dando una respuesta emocional y/o conductual. Esbozaremos un intento de graficar del mismo modo las características de la formación de resiliencia (**FIGURA 4**).

Si la primera suma de genética más eventos tempranos da positiva, en lugar de vulnerabilidad obtendremos resiliencia. Es decir, un niño puede nacer y/o hacerse resiliente durante su vida temprana. Esto le permitirá enfrentar y afrontar situaciones amenazantes sin destruirse. Confrontar y salir fortalecido sería la forma de reacción del resiliente. Visto de un modo más simple: con un ambiente familiar y social rico en afecto y en expectativas, que facilite un amplio repertorio de oportunidades en las crisis vitales, se logra un individuo autónomo y autorregulado con estrategias analíticas para resolver problemas, y será resiliente a las crisis.

Estas sugerencias de cómo lograr niños resilientes, que serán adultos resilientes, nos llevan a entender lo preconizado siempre sobre la necesidad de criar hijos con amor pero con expectativas y límites.

Conclusiones sobre la resiliencia

Para concluir consignemos nuevamente que resiliencia es la capacidad de enfrentar situaciones aversivas y salir fortalecido. Que es tan antigua como para que molecularmente la presente cada célula de nuestro cuerpo, tan actual como para que la despleguemos como personas y tan compleja como para que la transmitamos y la transformemos culturalmente. *Nature and nurture* nos dan vulnerabilidad o resiliencia. Crezcamos resilientes con capacidad de desarrollar plasticidad biológica y psicosocial ante

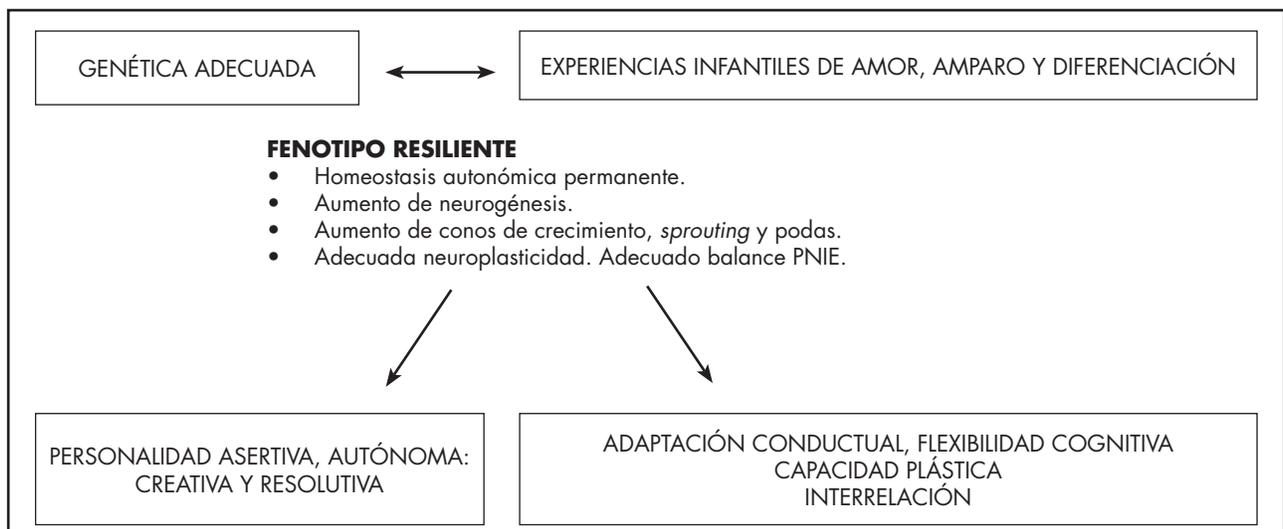


FIGURA 4. Formación de resiliencia.

cada amenaza. Recordemos que ya desde la filosofía china se define la crisis con la unificación de los ideogramas de peligro más oportunidad. Cada situación amenazante o adversa significa un peligro. Si somos resilientes, veremos en cada crisis una oportunidad para fortalecernos. Enfrentemos el estrés y respondamos con resiliencia.

Al ser este un artículo de revisión personalizada, no se incluye la bibliografía de modo tradicional, sino como complementaria para ampliar algunos temas.

- Beretta P, Lopez Mato A. Estrés. En: Lopez Mato A, ed. PNIE 3. Los últimos serán los primeros. Buenos Aires: Ed. Sciens. Reimpresión 2011.
- Bonet J, Luchina C. El Estrés, La Integración Central de la Respuesta y el Sistema de Respuestas Neuroinmunoendócrinas. En: Arias P, Arzt E, Bonet J, y cols., eds. Estrés y Procesos de Enfermedad. Buenos Aires: Biblos; 1998, pp. 65-93.
- Brown M, Koob GF, Rivier C. Stress Neurobiology and Neuroendocrinology. New York: Ed. Dekker M; 1991.
- Cammisa S. Resumen comentado a Consecuencias neurobiológicas del trauma infantil. Revista Argentina de Psiquiatría Biológica. 2010; XVII.
- Charney D, Bremner D. The Neurobiology of Anxiety Disorders. En: Charney D, Nestler E, Bunney B, eds. Neurobiology of Mental Illness. New York: Oxford University Press; 1999.
- Cloitre M, Koenen M. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: A phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. Journal of Consulting and Clinical Psychology 2002;70:1967-1074.
- Craig E, Gambil B, Nelson R. Heat shock proteins-molecular chaperones of protein biogenesis. Microbiol Rev. 1993;57:402-414.
- Cyrulnick B. La construcción de la resiliencia en el transcurso de las relaciones precoces. En: Cyrulnick B, et al., eds. El realismo de la esperanza. Barcelona: Ed. Granica; 2004.
- De Kloet E, Oitzl M, Joels M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? Trends Neurosci. 1999;22:422-6.
- Grotberg E. ¿Qué entendemos por resiliencia?, ¿cómo promoverla?, ¿cómo usarla? En: Grotberg E, ed. La resiliencia en el mundo de hoy. Cómo superar las adversidades. Barcelona: Gedisa; 2006.
- Halbreich U, Olympia J, Carson S, et al. Hypothalamo Pituitary Adrenal Activity in Endogenously Depressed vs. PTSD Patients. Psychoneuroendocrinology. 1989;(5).
- Hein C, Nemeroff Ch. The Impact of Early Adverse Experiences on Brain Systems Involved in the Pathophysiology of Anxiety and Affective Disorders. Biol Psychiatry. 1999;46.
- Koob G, Heinrichs S. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. Brain Res. 1999;848(1-2):141-52.
- Lopez Mato A, Beretta P. Resiliencia. En: Lopez Mato A, ed. PNIE 3. Los últimos serán los primeros. Buenos Aires: Ed. Sciens. Reimpresión 2011.
- Lopez Mato A. Estrés, parte II. Resiliencia Otra cara de la moneda. En: Lopez Mato A, ed. Psiconeuroinmunoendocrinología II. Nuevos Dilemas Para Viejos Paradigmas. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2004.
- Lopez Mato A. Estrés, resiliencia y acritud. En: Lopez Mato A, Vieitez A, Bordalejo D, eds. Afrodita, Apolo y Esculapio. Diferencias de género en salud y enfermedad. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2004.
- McEwen B, Harold and Margaret Milliken Hatch. The neurobiology of stress from serendipity to clinical relevance. Brain Res. 2000;886(1-2):172-189.
- Melillo A. Realidad social, psicoanálisis y resiliencia. En: Melillo A, Suárez Ojeda N y Rodríguez D, eds. Resiliencia y subjetividad. Buenos Aires: Paidós; 2004.
- Nemeroff C, Newport D. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. Current Opinion in Neurobiology. 2000;10:211-218.
- Rabin B. Stress: A system of the whole. En: Ader R, ed. Psychoneuroimmunology. San Diego: Elsevier; 2007.
- Selye HA. A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature. 1936;138:32.
- Van Praag H. Crossroads of corticotropin releasing hormone, corticosteroids and monoamines. About a biological interface between stress and depression. Neurotox Res. 2002 Aug/Sep;4(5-6):531-555.
- Watts A. Brain and brain regions. En: Fink G, ed. Encyclopedia of Stress. New York: Ed. Academic Press; 2000, pp. 342-348.
- Zieher L. El procesamiento Neurobiológico de las Emociones Remodela la Estructura/Función en Amplios Sectores del Cerebro. Revista Universitaria de Psicofarmacología y Neurociencia. 2001.