

MECANISMOS
NEUROBIOLÓGICOS



RESILIENCIA

INFORMACION CIENTIFICA GADOR



Mecanismos Neurobiológicos de la Resiliencia

Luciana D'Alessio



Índice

Prólogo	7
Capítulo 1 Introducción: definición de la resiliencia aplicada a las neurociencias	9
Capítulo 2 SNC, resiliencia y estrés	17
Capítulo 3 Mecanismos neurobiológicos involucrados en la resiliencia del SNC	29
Capítulo 4 Depresión, resiliencia y cognición	43
Capítulo 5 Resiliencia: implicancias terapéuticas	57

Prólogo

Los “organismos adaptativos complejos”, como los designa Murray Guelman en su excelente Del quark al jaguar, basan el éxito de su supervivencia en la capacidad de adaptarse a entornos cambiantes, a corto y largo plazo. Si bien la estructura genética de los animales y del hombre no cambia significativamente, salvo en lo consecuente a la reproducción al azar de su material genético, mecanismos “alostáticos”, esto es, cambios generados por el organismo a partir de influencias externas (“entorno”), llevan finalmente al cambio adaptativo. Si este resulta en un organismo apto para continuar su ciclo vital hablamos de “resiliencia”, y si por el contrario los resultados son mal adaptativos, se genera la “vulnerabilidad” con sus consecuencias deletéreas para el individuo y a más largo plazo, la especie.

En este fascículo se analizan equilibradamente los mecanismos de resiliencia, desde sus niveles inferiores, moleculares, fisiológicos y bioquímicos, hasta los más altos, la resiliencia conductual en sus aspectos cognitivos y emocionales, pasando por las etapas intermedias: el procesamiento de la información que ejerce el SNC en sus redes y en los sectores anatómicos que lo conforman.

Resiliencia y vulnerabilidad resultan pues, de cambios plásticos, las huellas que va dejando la vida en el cerebro, la mente y el cuerpo, en una integración biopsicosocial que también incluye aspectos culturales de la compleja vida social de los seres humanos, que le confieren aspectos particulares y también generan los procesos patológicos del cerebro y la mente que le son propios. El

fenotipo resultante nos conforma en un “yo” irrepetible, ontológico y único: la persona humana. El rol de la ansiedad, el estrés y sus consecuencias a largo plazo como la depresión o el trastorno por estrés post-traumático, así como el agravamiento de enfermedades mentales con bases biológicas y genéticas más fuertes como la esquizofrenia y los trastornos neurológicos, son analizados en este fascículo, con el detalle, criterio y capacidad que sus autores evidencian con profesionalidad, competencia y autoridad.

Prof. Luis María Zieher

Presidente del Comité

Independiente de Ética (FEFyM).

Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad

Favaloro.

Capítulo 1

Introducción: definición de la resiliencia aplicada a la neurociencia

*Luciana D'Alessio**

**Doctora en Medicina, UBA.*

*Médica Psiquiatra, Investigadora del Centro de Epilepsia del Hospital
Ramos Mejía, Instituto de Biología Celular y Neurociencias
“Prof. E. De Robertis”, CONICET.*

*Jefa de Trabajos Prácticos, Primera Cátedra de Farmacología,
Facultad de Medicina, UBA.*

El término resiliencia tiene su origen en el idioma latín, en el vocablo *resilio*, que significa volver atrás, volver de un salto, resaltar, rebotar. La incorporación de este concepto a las ciencias sociales y de la salud es relativamente reciente. Inicialmente, la resiliencia fue definida como la habilidad para desarrollar una adaptación exitosa en un individuo expuesto a factores biológicos de riesgo o eventos de vida estresantes. En forma adicional, la resiliencia implica también la habilidad de continuar con una baja susceptibilidad a futuros estresores.

Las ciencias sociales utilizaron el concepto de resiliencia para caracterizar a aquellas personas que a pesar de nacer y vivir en situaciones de alto riesgo, se desarrollan psicológicamente sanas y exitosas. Posteriormente, la resiliencia fue definida como la habilidad para surgir de la adversidad, adaptarse, recuperarse y acceder a una vida significativa y productiva. En la literatura contemporánea, se denomina resiliencia a la habilidad individual para prosperar ante el desafío de una experiencia estresante y/o traumática.

Las ciencias de la salud han incorporado el término para referirse a la contrapartida biológica y psicopatológica de la resiliencia, y para describir una serie de procesos complejos que intervienen en la puesta en funcionamiento de los mecanismos biológicos responsables de la resiliencia de un individuo.

En el área de la salud mental, la psicopatología define como resiliencia emocional al conjunto de los rasgos de la personalidad y de los mecanismos cognitivos desarrollados por un individuo que le confieren protección ante situaciones adversas, impidiendo el desarrollo de un trastorno mental. De esta manera, la resiliencia se considera un proceso dinámico de desarrollo que permite una adaptación positiva, para lograr un funcionamiento competente frente a un trauma y/o estrés severo y prolongado.

Desde el punto de vista de la biología y de la neurociencia, el cerebro es el órgano ejecutor central del sistema biológico responsable de la resiliencia y el encargado de regular los mecanismos neurobiológicos, cognitivos y psicológicos del individuo vinculados con la respuesta al estrés y la resiliencia.

En este contexto, el estrés podría definirse como el conjunto de respuestas de un organismo frente a los cambios y estímulos que atentan contra la homeostasis (equilibrio dinámico). Si bien en un principio el estrés constituye un mecanismo fisiológico necesario, especialmente durante la etapa aguda (estrés agudo), el estrés crónico induce alteraciones en el cerebro y en el funcionamiento de todo el organismo.

En íntima relación con el concepto de estrés, aparece el término *alostasis*, introducido por Sterling y Eyer en 1988 para referirse al proceso activo mediante el cual el organismo responde a los cambios diarios, manteniendo la homeostasis o equilibrio dinámico. Cuando la magnitud de los cambios supera la capacidad adaptativa del sistema (aumento de la carga alostática), el cerebro y el cuerpo pueden sufrir consecuencias deletéreas a nivel de las funciones fisiológicas, psicológicas y conductuales (*ver Figura 1*).

Para comprender los mecanismos mediante los cuales el organismo en su totalidad y el cerebro como órgano principal actúan frente al estrés, es per-

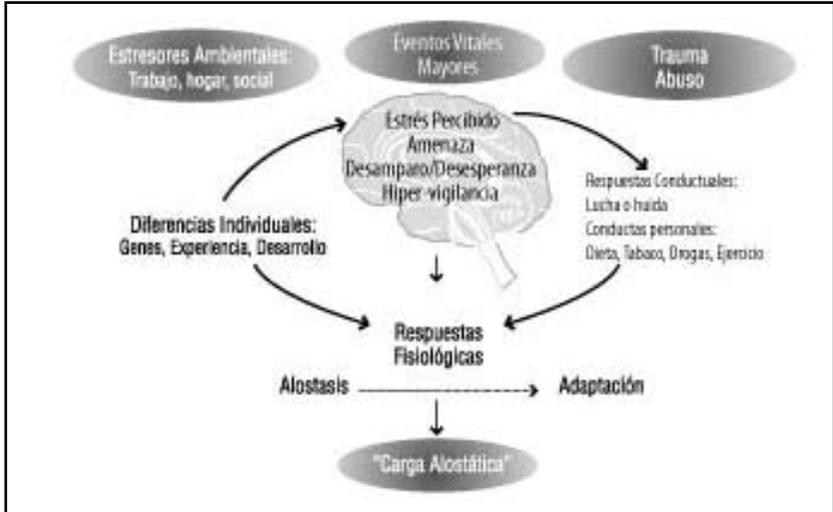


Figura 1: Modificada de McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology* 2008; 583: 174- 185.

tinente diferenciar entre la respuesta aguda y la respuesta crónica al estrés. Asimismo, el cerebro deberá ser considerado como un sistema altamente dinámico que tiene la capacidad de modificar permanentemente su estructura y función según las necesidades percibidas.

Esta propiedad del cerebro y del SNC (Sistema Nervioso Central), que ha sido estudiada en profundidad durante los últimos quince años, se conoce como plasticidad o neuroplasticidad. Los cambios plásticos incluyen mecanismos estructurales (sinaptogénesis, arborización dendrítica y neurogénesis) y neuroquímicos (mediadores celulares de las respuestas fisiológicas). Para ello, un importante número de neurotransmisores, neuropéptidos, neurotrofinas, citoquinas y hormonas se pone en juego con el propósito de mediar las respues-

tas biológicas inducidas por el estrés. Estos mediadores, que serán estudiados a lo largo de este fascículo sobre mecanismos neurobiológicos de la resiliencia, se caracterizan por cumplir tanto funciones biológicas y metabólicas (p. ej., aporte de energía a la célula) como funciones más complejas de condicionamiento conductual (p. ej., recompensa, condicionamiento al miedo y conducta social).

En resumen, la evidencia empírica sugiere que los determinantes de la resiliencia son complejos e incluyen factores sociales, psicológicos y biológicos (genéticos y epigenéticos). En los individuos resilientes, las variables constitucionales, biológicas y genéticas interactúan con las variables ambientales y las conductas aprendidas para resolver determinadas situaciones adversas, evitando o previniendo un trastorno psiquiátrico.

Podemos entonces considerar a la resiliencia como una función o propiedad compleja de los sistemas biológicos, que opera en los diferentes niveles o sistemas de organización de los seres vivos (desde el nivel molecular y celular hasta el nivel social y de adaptación ambiental). La resiliencia permite al organismo adaptarse a las situaciones y a los cambios permanentes; por un lado, mantiene la homeostasis de las funciones biológicas principales, y por el otro, hace posible que el sistema regrese a un estado previo de funcionamiento fisiológico y adaptativo, cuando un factor estresante provoca daño o alteración.

En este trabajo nos referiremos principalmente a los mecanismos neurobiológicos involucrados en la resiliencia. Su estudio detallado nos permitirá, en el futuro, fortalecer estas funciones en el individuo mediante maniobras terapéuticas que influyan sobre dichos mecanismos, mejorando la resiliencia del sistema.

Bibliografía

Cicchetti D, Blender JA. A multiple-levels-of-analysis perspective on resilience: implications for the developing brain, neural plasticity, and preventive interventions. *CNS Spectr* 2007;12(1):19-22.

Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Neurobiol Aging*;23(5):921-39.

Charney D. Psychobiological Mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004 161:195-216.

Curtis WJ, Cicchetti D. Moving research on resilience into the 21st century: theoretical and methodological considerations in examining the biological contributors to resilience. *Dev Psychopathol.* 2003;15(3):773-810.

McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:265-77.

McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002 Sep-Oct;23(5):921-39.

McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Europ Journal Pharmacology* 2008; 583: 174-185.

Stein MB, Campbell-Sills L, Gelernter J. Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience. *J Neurochem.* 2008 Oct;107(2):522-32. Epub 2008 Aug 22.

Zieher Luis María. De la neurona a la mente: natura-nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual. *Psicofarmacología* 2007; 43; 9-15.

Capítulo 2

SNC, resiliencia y estrés

Luciana D'Alessio

2.1 El cerebro como órgano central en la respuesta al estrés

El cerebro es el órgano central en la elaboración y la ejecución de la respuesta al estrés, y por lo tanto, el responsable de la puesta en marcha y del control regulatorio de los mecanismos de resiliencia. Dichos mecanismos, que describiremos en detalle en el próximo capítulo, se disparan en respuesta a los cambios inducidos por el estrés.

El cerebro permite al organismo percibir un conjunto de estímulos intero y exteroceptivos y responder *a posteriori* a los distintos tipos de estímulos estresantes (ambientales y biológicos), determinando tanto respuestas fisiológicas como conductas complejas propias del ser humano. El cerebro se encarga de implementar todas las funciones vitales (cardiovasculares, hormonales, metabólicas, inmunológicas, etc.) y se autorregula al inducir, por su propio funcionamiento, cambios en la plasticidad cerebral (mecanismo neurobiológico del aprendizaje).

Todas estas respuestas comandadas por el cerebro (alostasis) tienen la función adaptativa de mantener el equilibrio dinámico. Sin embargo, ante la exposición crónica y frecuente a diferentes estresores, es decir, ante situaciones de sobrecarga alostática, en individuos susceptibles se produciría una disre-

gulación de las respuestas centrales, favoreciendo una hiperactivación de los mediadores del estrés, con repercusiones neurobiológicas, neuroplásticas, cognitivas y conductuales.

La forma en que un individuo responde al estrés está condicionada por las experiencias tempranas infantiles y estaría determinada por factores genéticos, constitucionales y ambientales (epigenéticos). Los modelos experimentales desarrollados en animales de laboratorio han demostrado que las experiencias vitales de las primeras etapas del desarrollo postnatal son condicionantes positivos significativos en la regulación de respuestas conductuales, emocionales, biológicas y hormonales al estrés. Se ha observado, por ejemplo, que las situaciones de alto cuidado materno favorecen el desarrollo de un mayor umbral de excitabilidad en la respuesta al estrés en el animal adulto, con menores niveles de hormonas de estrés (cortisol y adrenalina) potencialmente dañinas para el organismo.

2.2 Principales sistemas mediadores del estrés

El organismo está expuesto diariamente a un sinnúmero de estresores que atentan contra la homeostasis, por lo que se encuentra permanentemente entre dos situaciones fisiológicas opuestas: potencialidad de daño versus protección y remoción del daño.

La regulación hormonal del estrés está a cargo de la glándula adrenal, que libera glucocorticoides y adrenalina en respuesta al estrés. El principal estímulo para la secreción de glucocorticoides es la ACTH hipofisaria (adrenocorticotrofina), que a su vez es regulada por el CRF (factor liberador de corticotrofina) hipotalámico, un mediador central que se libera en situaciones de estrés (Eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal, EHHA) (*Ver Figura 2*).

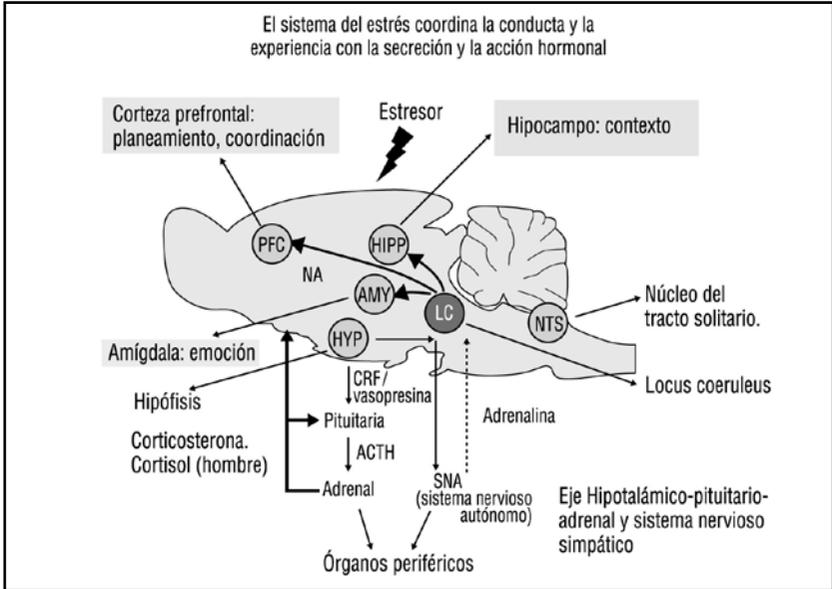


FIGURA 2: Kloet R. *El estrés y el cerebro; desde la adaptación a la enfermedad. ¿Cómo pasa la acción central de los glucocorticoides de ser protectora a ser perjudicial?* Información Científica Gador 2007. Material extractado de las CONFERENCIAS DEL PROFESOR RONALD DE KLOET. 21-24 de Noviembre de 2007. Hotel Intersur 13 de Julio. Mar del Plata, Argentina.

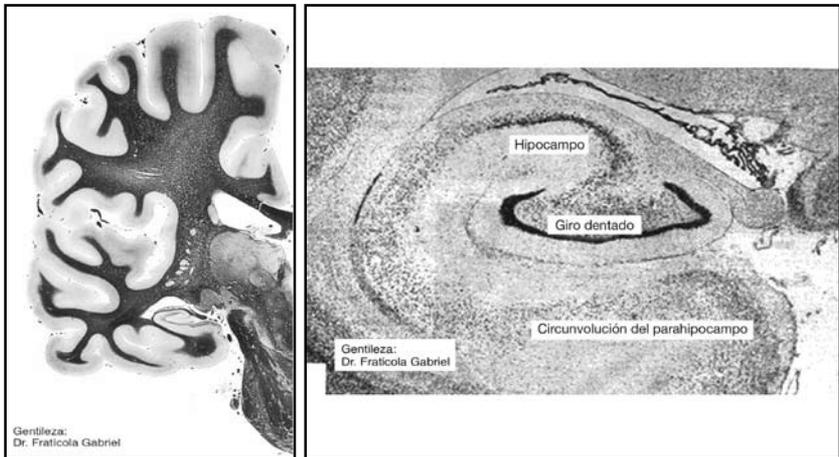
Si bien el EHHA es el sistema central en la mediación de respuestas biológicas al estrés, no actúa solo, ya que también hay otros sistemas que participan en este proceso, como por ejemplo el sistema simpático (sistema adrenérgico), la liberación de catecolaminas centrales y neurotransmisores excitatorios (SNC) y la producción de citoquinas proinflamatorias.

Como contrapartida, el sistema nervioso parasimpático contrarresta la acción del sistema nervioso simpático, disminuyendo la liberación de citoquinas proinflamatorias. En forma similar, la dehidroepiandrosterona (DHEA) se opone a los efectos del cortisol.

De esta manera, cada función tiene su función opuesta, en un intento del sistema de mantener la homeostasis. Todos estos sistemas interactúan siguiendo modelos no lineales y complejos. El desequilibrio de esta red de funciones podría tener repercusiones en las principales funciones orgánicas (cardiovascular, cerebral, metabólica e inmunológica).

2.3 Efectos del estrés y de los glucocorticoides sobre el SNC: cambios hipocampales inducidos por el estrés

La hiperactividad del sistema HHA y la hiperactividad del sistema excitatorio glutamatérgico, propias de las situaciones prolongadas de estrés, se caracterizan por ejercer efectos potencialmente nocivos sobre el cerebro. La estructura cerebral más afectada -y también la más estudiada- es el hipocampo (ver Figuras 3 y 4).



FIGURAS 3 Y 4: Modificada de Argibay PF. La regeneración del sistema nervioso central: Cambios de paradigma y medicina regenerativa. The regeneration of the central nervous system: changes of paradigm and regenerative medicine. Revista QuímicaViva 2006; 3 (5): 35-56.

Los hipocampos se localizan en ambos lóbulos temporales, y están constituidos por una corteza trilaminar (arquicortex), que recibe desde de la corteza entorrinal la información aferente del SNC (*ver Figura 5*). Desde el punto de vista histológico se distinguen diferentes áreas: el giro dentado (formado por células granulosas) y las áreas de neuronas piramidales CA4, CA3, CA2 y CA1. Por fuera del hipocampo se encuentra la corteza entorrinal.

El circuito principal del hipocampo se origina en la corteza entorrinal, que proyecta a través de la vía perforante al giro dentado. Desde allí, los axones de las células granulosas contactan con las neuronas piramidales de CA3, y éstas a su vez con las de CA1, finalizando el circuito en la corteza entorrinal (*ver Figura 5*).

Este circuito, mediado fundamentalmente por el glutamato (principal neurotransmisor excitatorio), estaría regulando funciones cognitivas y emociona-

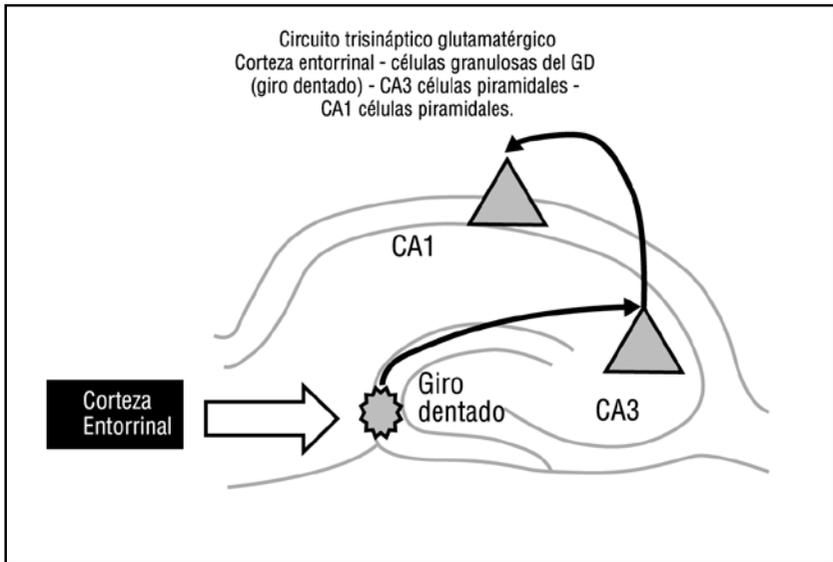


FIGURA 5: Modificada de Scharfman H, Rene H. Is more neurogenesis always better? Science 2007; (315): 337-338.

les (conexión hipocampo-amígdala). El hipocampo es esencial en el procesamiento de la secuenciación temporal de la memoria; en el procesamiento de la memoria episódica, declarativa, espacial y contextual; en el control de las emociones (memoria emocional), las memorias emocionales aversivas y las memorias vinculadas a la adicción y la conducta de búsqueda de droga (hipocampo-amígdala) y en el procesamiento nociceptivo (dolor). Dicho circuito se encuentra afectado en las epilepsias temporales (hiperexcitabilidad) y deteriorado en la enfermedad de Alzheimer.

El hipocampo es una estructura altamente sensible a la acción deletérea de diferentes noxas (vasculares, traumáticas, degenerativa, etc.) y también a las consecuencias nocivas del estrés prolongado. Su elevada susceptibilidad está en relación directa con su alta capacidad plástica; “el hipocampo es el tejido cerebral que ha demostrado poseer mayor plasticidad”. Los fenómenos plásticos incluyen la potenciación a largo plazo (LTP), la remodelación dendrítica, el recambio sináptico y la neurogénesis (nacimiento de nuevas neuronas).

Los glucocorticoides (GLUC) actúan sobre las células del hipocampo modificando la plasticidad neuronal a través de dos subtipos principales de receptores: MC (tipo I, receptor para mineralocorticoides) y GC (tipo II, receptor para glucocorticoides). Dichos receptores median una respuesta bifásica a los esteroides adrenales; la proporción de ocupación de ambos determina el tipo de respuesta (*ver Figura 6*).

Durante el estrés prolongado, los glucocorticoides adrenales junto con los aminoácidos excitatorios inducen fenómenos reversibles en la remodelación dendrítica en CA3, que afectan selectivamente a los procesos apicales, observándose retracción y simplificación de las dendritas apicales de las neuronas piramidales (debranching). Además de la retracción dendrítica, la administración crónica de

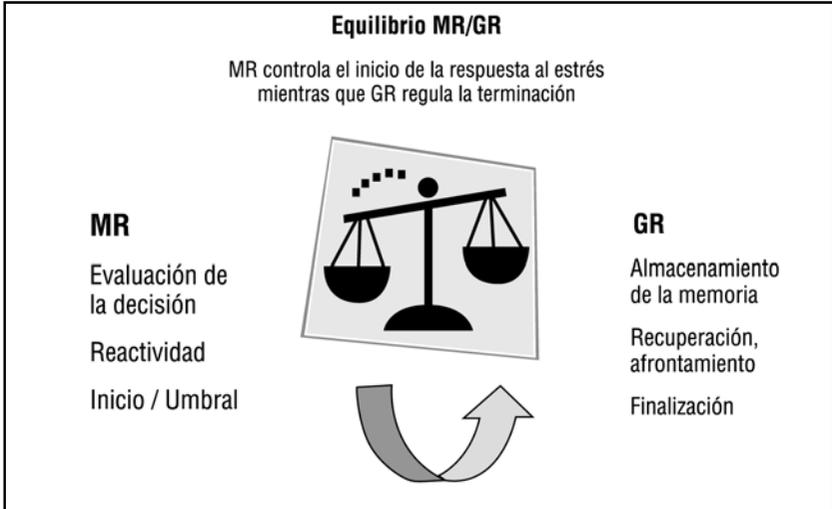


FIGURA 6: Kloet R. El estrés y el cerebro; desde la adaptación a la enfermedad. ¿Cómo pasa la acción central de los glucocorticoides de ser protectora a ser perjudicial? Información Científica Gador 2007. Material extractado de las CONFERENCIAS DEL PROFESOR RONALD DE KLOET. 21-24 de Noviembre de 2007. Hotel Intersur 13 de Julio. Mar del Plata, Argentina.

corticosterona provoca una disminución del volumen del neuropilo, posiblemente debido a una reducción del volumen glial. Es importante mencionar que no se ha encontrado una merma en el número de neuronas hipocámpales y que estos cambios estructurales inducidos por el estrés parecerían ser reversibles.

El efecto de los GLUC sobre el giro dentado estaría mediado por el glutamato y por los receptores NMDA, ya que el bloqueo farmacológico de estos receptores previene los cambios en la neurogénesis inducidos por los GLUC, y el uso de fenitoína (antiepiléptico bloqueante de los canales de Na⁺ y antagonista NMDA) evita estas modificaciones.

El estrés induce alteraciones en la plasticidad del hipocampo, disminuye la neurogénesis y, como se ha comprobado experimentalmente, la exposición

prolongada a mediadores del estrés (GLUC) reduce el número de células proliferativas en el giro dentado del hipocampo.

Se postula que los cambios descritos en la reorganización dendrítica tendrían por objetivo proteger del daño potencial inducido tanto por el estrés agudo como crónico. Sin embargo, la exacerbación de dichos cambios durante el estrés prolongado, tendría implicancias clínicas (conductuales y cognitivas).

En modelos experimentales, la administración de corticosterona además de provocar las modificaciones estructurales mencionadas, induce alteraciones clínicas (cognitivas y conductuales). Las alteraciones cognitivas encontradas estuvieron vinculadas con las funciones hipocampales, según los tests de memoria. Es importante mencionar que los tests cognitivos utilizados se vieron afectados significativamente en los casos en los que se administraron dosis altas y prolongadas de corticosterona.

Los efectos del estrés y de los glucocorticoides han sido observados también en otras áreas del cerebro. El estrés repetido y prolongado afecta también otras áreas corticales involucradas en el procesamiento de funciones complejas. Las más importantes son la corteza prefrontal (corteza ejecutiva) y la amígdala (núcleo vinculado al procesamiento del miedo y de las emociones más primitivas).

Bibliografía

Argibay PF. La regeneración del sistema nervioso central: Cambios de paradigma y medicina regenerativa. The regeneration of the central nervous system: changes of paradigm and regenerative medicine. *Revista Química Viva* 2006; 3 (5): 35-56.

Feinberg AP. Epigenetics at the epicentre of modern medicine. *JAMA* 2008; 299 (11): 1345-1350.

Husseini K. Manji, MD, FRCPC and Ronald S. Duman. Impairments of Neuroplasticity and Cellular Resilience in Severe Mood Disorders: Implications for the Development of Novel Therapeutics. *Psychopharmacology Bulletin* 2001; 35 (2): 5-49.

Kloet R. El estrés y el cerebro; desde la adaptación a la enfermedad. Como la acción central de los glucocorticoides pasa de ser protectora a ser perjudicial? *Información Científica Gador* 2007. Material extractado de las CONFERENCIAS DEL PROFESOR RONALD DE KLOET. 21-24 de Noviembre de 2007. Hotel Intersur 13 de Julio. Mar del Plata, Argentina.

McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Mar;933:265-77

McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 2002;23(5):921-39.

McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Europ Journal Pharmacology* 2008; 583: 174-185

Toth E, Gersner R, Wilf-Yarkoni A, Raizel H, Dar DE, Richter-Levin G, Levit O, Zangen A. Age-dependent effects of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior. *J Mol Neurosci.* 2007;33(2):201-15.

Scharfman H. Epilepsy as an example of neural plasticity. *The Neuroscientist* 2002; 8 (2):154-173.

Scharfman H, Rene H. Is more neurogenesis always better? *Science* 2007; (315): 337-338.

Capítulo 3

Mecanismos neurobiológicos involucrados en la resiliencia del SNC

Luciana D'Alessio

3.1 Cambios estructurales del tejido nervioso

Los cambios plásticos estructurales y funcionales propios del cerebro sano permiten la adaptación frente al estrés, posibilitando la recuperación de las funciones afectadas, lo que implica resiliencia (plasticidad adaptativa). La recuperación de la neurogénesis en el giro dentado junto con la remodelación dendrítica hipocampal constituyen los principales cambios estructurales que han sido vinculados a funciones de resiliencia. Como vimos en el capítulo 2, estos cambios estructurales se ven alterados durante el estrés prolongado, lo que afectaría negativamente la resiliencia neuronal.

El descubrimiento de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo ha provocado un cambio de paradigma en la concepción del funcionamiento del cerebro, a la vez que ha abierto un campo promisorio en el estudio de las células madre pluripotenciales y en la medicina regenerativa.

Diversas situaciones clínicas, ambientales y neurobiológicas aumentan la neurogénesis, como por ejemplo el ejercicio físico, los estrógenos y el ambiente enriquecido. El aumento de la neurogénesis hipocampal ha sido propuesto como parte del mecanismo de acción de los antidepresivos. Como contrapartida, la disminución de la neurogénesis se asocia a depresión clínica y a trastornos cognitivos, que son también característicos de la depresión mayor.

La neurogénesis y la plasticidad cerebral en general, son reguladas por un complejo sistema de mediadores neuroquímicos que incluye diferentes tipos de neurotransmisores, hormonas y péptidos (neurotrofinas, opiáceos), los cuales se ven afectados en el estrés severo. Estos mediadores serán descriptos en detalle en el punto 3.2.

3.2 Mediadores neuroquímicos de la plasticidad adaptativa; resiliencia y vulnerabilidad del SNC

Un número considerable de distintos neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos han sido reconocidos por formar parte de la respuesta neuroquímica al estrés extremo. Mientras que algunos de estos mediadores están involucrados en funciones de plasticidad adaptativa y por lo tanto están relacionados con la resiliencia, otros podrían aumentar el riesgo de daño (vulnerabilidad). Muchos de estos mediadores químicos han sido vinculados con situaciones clínicas tales como depresión, ansiedad y trastornos cognitivos (*ver capítulos 4 y 5*).

a- Neurotransmisores

La noradrenalina, la serotonina y la dopamina ejercen, a través de las vías de proyección, efectos moduladores sobre la neurotransmisión central.

La noradrenalina (NA) es liberada por el locus coeruleus (LC) y está directamente relacionada con las funciones que mantienen el estado de alerta. Como neurotransmisor principal del sistema nervioso simpático, la NA regula las funciones neurovegetativas simpáticas. La hiperactividad del LC ha sido vinculada a una mayor susceptibilidad al estrés, facilitando los estados de hipervigilancia, los estados de ansiedad crónica y la depresión. Las funciones re-

lacionadas con la resiliencia serían entonces aquellas que reducen la actividad del LC y, por lo tanto, la actividad adrenérgica.

La serotonina es una indolamina que regula diversas funciones corticales vinculadas a la adaptación al estrés. Actúa a través de los receptores 5-HT_{1A} mediando efectos ansiolíticos y sobre los 5-HT₂, mediando efectos ansiogénicos. Una baja actividad 5-HT_{1A} podría predisponer a la ansiedad y a la depresión, según diferentes investigaciones. Se ha demostrado que la hipercortisolemia disminuye el binding del 5-HT_{1A}, y que una alta actividad del 5-HT_{1A} facilita la recuperación. Los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) y otros antidepresivos actuarían a este nivel, contrarrestando los efectos de los glucocorticoides.

La dopamina actúa directamente sobre la conducta y la respuesta al estrés, ya que regula funciones de recompensa y de motivación. El hallazgo de bajos niveles de dopamina en la corteza prefrontal y en el núcleo acumbens ha sido asociado a déficits cognitivos, ansiedad y miedo. A nivel cortical y subcortical, la dopamina está involucrada en la supresión de las crisis epilépticas, pudiendo ejercer funciones vinculadas con la resiliencia frente a este tipo de estrés.

b- Hormonas

El CRF (factor hipotalámico liberador de corticotrofina) es clave en la mediación de la conducta de miedo (*ver capítulo 2*). Además de iniciar la señal del eje hipotálamo-hipofisario para la liberación de ACTH y de cortisol, el CRF *per se* aumenta el estado de alerta a partir de la inhibición neurovegetativa. Se ha comprobado que el aumento persistente del CRF predispone a condiciones como el TEPT (Trastorno de Estrés Post-Traumático), depresión, ansiedad, anhedonia y miedo.

El cortisol, como se comentó en el capítulo anterior, es el principal mediador de la respuesta al estrés y se encarga de movilizar la energía celular, mantener el estado de alerta y focalizar la atención. Se ha demostrado ampliamente que la hipercortisolemia crónica se asocia a depresión y PTSD, y que desde el punto de vista clínico provoca resistencia a la insulina, osteoporosis e hipertensión, entre otros trastornos.

La DHEA (dehidroepiandrosterona) es una hormona muy interesante a la hora de hablar de resiliencia, ya que ejerce una acción antiglucocorticoidea y contrarresta los efectos del cortisol, incluidos los deletéreos. Los sujetos con baja respuesta de DHEA al estrés tendrían una mayor predisposición a la depresión y al PTSD. La DHEA es una hormona especialmente vinculada con la resiliencia, y se ha demostrado que altos niveles en la relación DHEA/Cortisol pueden prevenir el PTSD.

Los estrógenos disminuyen la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Sin embargo, la exposición a largo plazo podría reducir el binding de 5-HT1A y aumentar el riesgo de depresión y ansiedad (efecto dual de los estrógenos). Por otra parte, los efectos agudos atenúan la respuesta al estrés. Se ha demostrado que los estrógenos inducen la expresión de BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) y NPY (neuropéptido Y), mediadores clave en la neuroplasticidad (ver más adelante), por lo que se comportarían como neuroprotectores y favorecedores de las funciones vinculadas a la resiliencia.

c- Neuropéptidos

El BDNF es una neurotrofina que induce, entre otras acciones, la expresión del NPY y que ejerce efectos positivos sobre la neurogénesis, el aprendizaje y la memoria.

El BDNF forma parte de la familia de las neurotrofinas, moléculas que intervienen en el trofismo neuronal. El primer representante de las neurotrofinas descrito fue el factor de crecimiento derivado del nervio (FCN), descubierto por Rita Levi-Montalcini en 1951. Este hallazgo dio comienzo a una nueva etapa en el conocimiento de la neurobiología, al demostrar que las neuronas son las constructoras de sus propias redes y que para ello utilizan mecanismos dinámicos altamente complejos. Los niveles de neurotrofinas son clave a la hora de hablar de resiliencia. Se postula que las concentraciones de neurotrofinas en sangre y en el tejido cerebral se correlacionan con el estado global de vulnerabilidad a padecer enfermedades psiquiátricas, existiendo un rango de variabilidad normal por fuera del cual, ya sea por exceso o por déficit, la vulnerabilidad individual aumenta (*ver Figura 7*).

El BDNF se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro y ha sido involucrado en la fisiopatogenia de diferentes enfermedades neuropsiquiátricas como la epilepsia del lóbulo temporal y la enfermedad de Alzheimer y en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. También se encuentra alterado en el síndrome de Rett y en la depresión.

El NPY es un péptido que se libera como cotransmisor y tiene la propiedad de inhibir la transmisión de las *mossy fibers** (liberación presináptica de glutamato; *ver Figura 4*). De esta manera, el NPY ejerce efectos anticonvulsivantes y neuroprotectores en el hipocampo, relacionados con una mayor resiliencia del sistema. El NPY ha sido vinculado a la fisiopatogenia de la depresión y se cree que parte del mecanismo de acción de los antidepresivos estaría re-

* *Fibras musgosas hipocampales que se originan en el giro dentado*

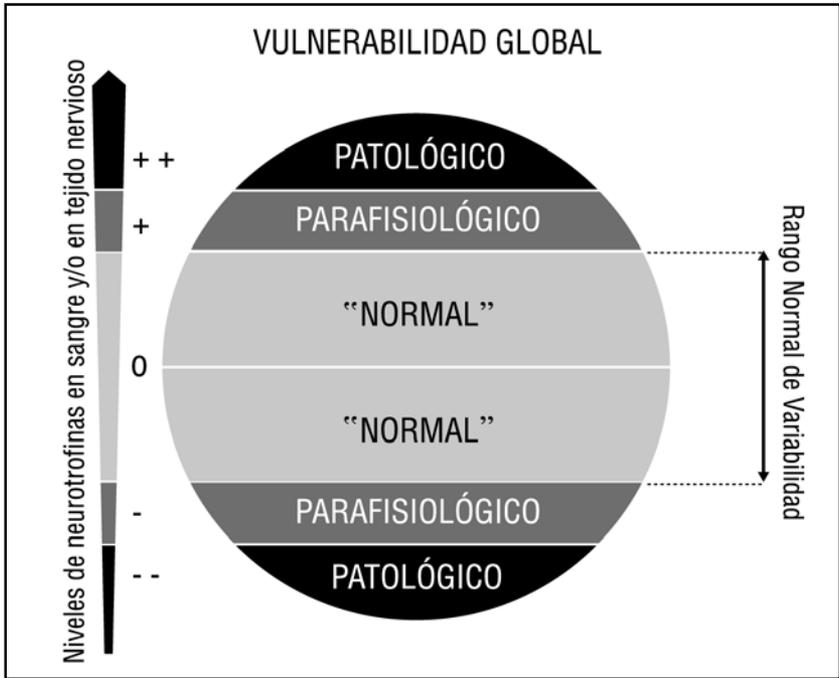


FIGURA 7: Modificada de Alleva E, Francia N. Psychiatric vulnerability: Suggestions from animal models and role of neurotrophins. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Sep 9. [Epub ahead of print].

lacionado con la capacidad de estos fármacos para provocar un aumento de la transcripción del BDNF y de NPY, mediante la activación de factores de transcripción específicos. El BDNF y el NPY actúan en forma asociada ya que el BDNF induce la producción y liberación de NPY.

Opioides Endógenos; Dinorfina

La dinorfina es un péptido derivado de la proopiomelanocortina, que contiene una leu-encefalina amino terminal y constituye un ligando endógeno para

los receptores opiáceos K. La dinorfina ejerce diversas funciones homeostáticas en el organismo, como la regulación del dolor, la actividad motora, la función cardiovascular, la temperatura, la conducta alimentaria y la respuesta al estrés. Se postula que la dinorfina mediaría los estados emocionales negativos ante el estrés (componente disfórico del estrés). De esta manera, la dinorfina podría ser considerada un mediador neurobiológico que afectaría en forma negativa a la resiliencia emocional (*ver capítulo 1*).

Orexina o Hipocretina

La orexina, también denominada hipocretina, deriva exclusivamente del hipotálamo lateral, desde donde es proyectada hacia todo el cerebro, distribuyéndose ampliamente en áreas vinculadas al estado de alerta, la motivación y el estrés. La orexina interactúa con sitios receptores de membrana acoplados a proteína G y ejerce funciones mediadoras de la activación de la respuesta al estrés y del estado de alerta, y del aumento de la memoria durante el período agudo. La orexina y el CRF tienen acciones recíprocas, siendo ambos mediadores neurobiológicos de la respuesta al estrés. Su activación excesiva, al igual que ocurre con el CRF, estaría asociada a una merma en la resiliencia del sistema.

Vasopresina (hormona antidiurética, ADH)

La ADH, clásicamente conocida por sus propiedades sistémicas antidiuréticas, ejerce acciones específicas en el sistema nervioso central, actuando principalmente sobre los núcleos supraquiasmático y supraóptico del hipotálamo, el locus coeruleus y la amígdala. Los efectos sobre la amígdala estarían vinculados a los estados de estrés y de ansiedad asociados a la abstinencia de

drogas como la heroína y el etanol. Los antagonistas del receptor para vasopresina V1 tienen efectos ansiolíticos y protectores, favoreciendo las funciones de resiliencia emocional.

3.3 Factores genéticos y ambientales involucrados en la resiliencia

La forma en la cual las hormonas y los diferentes mediadores biológicos pueden actuar sobre las funciones cerebrales es a través de la modulación de las funciones de plasticidad neuronal. Como se comentó anteriormente, el tejido cerebral tiene la habilidad de modificar permanentemente su estructura y función, lo que se conoce como neuroplasticidad. El estrés ha demostrado afectar la plasticidad del hipocampo, provocando cambios cerebrales que han sido vinculados con funciones de protección del daño por un lado, y con afectación del aprendizaje y las emociones, por el otro. Sin embargo, no todos los sujetos tienen el mismo riesgo de desarrollar una determinada patología ante el estrés prolongado, y algunos se muestran naturalmente más resilientes que otros frente a las mismas adversidades del medio. Tanto los factores genéticos (genoma) como los epigenéticos (epigenoma) serían los responsables de generar estas diferencias.

3.3.1 Factores genéticos

No se han determinado aún con exactitud los factores genéticos involucrados en la resiliencia al estrés. Sin embargo, algunos sistemas como el serotoninérgico han sido especialmente estudiados por su relación con las funciones de resiliencia del SNC.

Con relación al sistema serotoninérgico, el polimorfismo del gen que codifica para la proteína recaptadora de serotonina (SERT o serotonin transporter) ha sido considerado un marcador de resiliencia. La variante alélica corta (short, S) se asocia a una menor eficiencia en la función recaptadora del neurotransmisor, con implicancias negativas para las respuestas de ansiedad y depresión frente al estrés. La situación contraria se ha observado con la variante alélica larga (long, L), que se asocia a una mejor respuesta al estrés, un menor riesgo de ansiedad y depresión y una mayor resiliencia del sistema. Los sujetos LL (portadores de dos alelos L) serían los más resilientes, mientras que los portadores de dos variantes S (SS) serían los menos resilientes, quedando en una situación intermedia los LS.

Otros factores genéticos que han sido relacionados con la resiliencia son aquellos que afectan a la transcripción de los receptores para mineralocorticoides y glucocorticoides y la relación MG/GC existente entre ambos (*ver capítulo 2*).

3.3.2 Factores ambientales

El genotipo requiere, para su correcta expresión, una influencia adecuada del medio ambiente. Los factores epigenéticos son todos aquellos cambios moleculares que afectan al ADN sin modificar el código genético (secuencia del ADN que determina el genoma), pero que alteran el grado de expresión de un gen determinado.

El primer mecanismo epigenético descrito fue la metilación del ADN (agregado de un grupo metilo al nucleótido de citosina). También se ha descrito la modificación covalente de las histonas, como la metilación de los residuos lisina y la fosforilación de los residuos serina.

Dichos cambios afectan la estructura de la cromatina, provocando el silenciamiento o la activación de genes específicos que regulan la expresión genética. El conocimiento de los mecanismos epigenéticos aplicado a la resiliencia nos aportará una herramienta muy útil a la hora de prevenir enfermedades de diferente índole, incluso los trastornos neuropsiquiátricos.

Queda mucho por estudiar en este campo, ya que es poco lo que se sabe acerca del epigenoma en comparación al conocimiento detallado que tenemos del genoma.

Bibliografía

Alleva E, Francia N. Psychiatric vulnerability: Suggestions from animal models and role of neurotrophins. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Sep 9. [Epub ahead of print].

Bozzi Y, Vallone D, Borrelli. Neuroprotective role of dopamine against hippocampal cell death. *The Journal of Neuroscience*, November 15, 2000, 20(22):8643–8649

Bozzi Y, Borrelli E. Dopamine in neurotoxicity and neuroprotection: what do D(2) receptors have to do with it? *Trends Neurosci* 2006; 29(3):167-74.

Charney D. Psychobiological Mechanisms of resilience and vulnerarability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004 161:195-216.

Feinberg AP. Epigenetics at the epicentre of modern medicine. *JAMA* 2008; 299 (11): 1345-1350.

Hu Y and Russek SJ. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *Journal of neurochemistry*, 2008; 105:1-17.

Koob GF. A Role for Brain Stress Systems in Addiction. *Neuron* 2008; 59, July 10,; 11-29

Mathé A, Husum H, Khoury A, Jiménez-Vasquez P, Gruber S, Wörtwein G, Nikisch G, Baumann P, Ågren H, Andersson W, Södergren A, Angelucci F. Search for biological correlates of depression and mechanisms of action of antidepressant treatment modalities. Do neuropeptides play a role? *Physiology & Behavior* 92 (2007) 226–231.

McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Europ Journal Pharmacology* 2008; 583: 174-185.

Robinson O, Cools R, Crockett M, Sahakian B. Mood state moderates the role of serotonin in cognitive biases. *J Psychopharmacol*, 2009 Jan 22. [Epub ahead of print]

Sajdyk TJ, Johnson PL, Leitermann RJ, Fitz SD, Dietrich A, Morin M, Gehlert DR, Urban JH, Shekhar A. Neuropeptide Y in the amygdala induces long-term resilience to stress-induced reductions in social responses but not hypothalamic-adrenal-pituitary axis activity or hyperthermia. *J Neurosci.* 2008 Jan 23;28(4):893-903.

Stein MB, Campbell-Sills L, Gelernter J. Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience. *J Neurochem.* 2008 Oct;107(2):522-32. Epub 2008 Aug 22.

Zarate CA, Singh J, Manji H. Cellular Plasticity Cascades: Targets for the Development of Novel Therapeutics for Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:

Capítulo 4

Depresión, resiliencia y cognición

Fernando Torrente, María Roca**, Facundo Manes****

**Lic. en Psicología.*

*Jefe de Psicoterapia - INECO Instituto de Neurología Cognitiva.
Jefe de Psicoterapia - Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro.
Director de la Carrera de Psicología de la Universidad Favaloro.
Director del Posgrado en Psicopatología Cognitiva de la Universidad
Favaloro.*

***Subjefa del Departamento de Neuropsicología - INECO Instituto de
Neurología Cognitiva.
Subjefa del Departamento de Neuropsicología - Instituto de Neurociencias
de la Fundación Favaloro.*

****Director de INECO y del Instituto de Neurociencias de la Fundación
Favaloro.
Profesor de Neurología y Neurociencias Cognitivas de la Universidad
Favaloro.
Presidente del grupo de Investigación en Neurología Cognitiva de la
Federación Mundial de Neurología.*

4.1. Introducción

*“Rápido, rápido, dijo el pájaro,
que la especie humana no tolera demasiada realidad”.*

T. S. Eliot (Cuatro Cuartetos)

Desde sus orígenes, las teorías cognitivas de la depresión han enfatizado el peculiar procesamiento de la información que presentan las personas que sufren de este desorden. Aaron Beck describió esa mirada característica de la realidad como la “tríada cognitiva de la depresión”, compuesta por tres elementos: la visión negativa de sí mismo, de sus experiencias y del futuro. Para este autor, la interpretación de la realidad en la depresión está organizada en “esquemas”, esto es, patrones cognitivos estables que “fuerzan” los datos de la experiencia actual para hacerlos congruentes con las expectativas, -fundamentalmente negativas-, determinadas por el humor depresivo dominante y por los aprendizajes disfuncionales previos. La acción de estos esquemas idiosincrásicos y prepotentes en la depresión se apoya, a su vez, en errores sistemáticos de pensamiento –llamados “distorsiones cognitivas”– que refuerzan la validez de los conceptos negativos, aún cuando exista evidencia contraria.

Si bien esta descripción del pensamiento depresivo resulta hoy en día mayormente acertada, la investigación empírica neurocognitiva más reciente nos ha permitido refinar –a través de estudios neuropsicológicos y de neuroimágenes– nuestra comprensión de los mecanismos cognitivos de la depresión y de sus bases neurales, y en ese mismo andar, nos ha facilitado el entendimiento de otra faceta del comportamiento humano saludable: nuestra capacidad para lidiar con el estrés y la adversidad. En efecto, las personas muestran un alto grado de variabilidad en lo que respecta a sus reacciones frente al estrés. Así, aunque en determinados casos el estrés puede jugar un papel de índole causal en la depresión, generalmente interactúa con otros factores para asegurar tal desenlace, teniendo en cuenta que como factor etiológico aislado, los eventos vitales estresantes sólo confieren un riesgo moderado de desarrollar depresión (u otros desórdenes emocionales). Esto quiere decir que frente al estrés, ciertas personas –por factores genéticos o adquiridos– se muestran más vulnerables, mientras que otras se manifiestan mejor preparadas o más resilientes. En esta línea, los estudios cognitivos de la depresión nos han mostrado, como una especie de negativo fotográfico, el reverso del accionar mental que las personas ponen en práctica para procesar la realidad a veces adversa y volverla tolerable. En lo que sigue de este capítulo, desarrollaremos algunos ejemplos paradigmáticos de las alteraciones cognitivas que sobrevienen en la depresión, y luego discutiremos sus implicancias relativas a la capacidad humana de regular cognitivamente nuestras reacciones frente al estrés.

4.2. Sesgos cognitivos en la depresión

Si bien resulta evidente que en la depresión el pensamiento presenta alteraciones, no es tarea sencilla precisar en qué aspectos de su forma y contenido se

producen tales desviaciones. Ciertamente, un experimento clásico publicado en 1979 por Lauren Alloy y Lynn Abramson, nos alertaba sobre el riesgo de simplificar en exceso esta cuestión. En dicho estudio, las autoras utilizaron una tarea de “contingencia”, en la que los participantes debían presionar un botón que resultaba en el encendido de una luz verde en un porcentaje de veces pre-determinado por el experimentador. A su turno, cada participante debía juzgar el grado de contingencia entre la acción ejecutada y el efecto esperado (es decir, el porcentaje de intentos en los cuales al presionar el botón, se encendía la luz), o lo que es lo mismo, el grado de control percibido sobre el resultado. Notablemente, las personas deprimidas se revelaron más precisas y “realistas” en la formulación de esta clase de juicios que las personas no deprimidas. Estas últimas se mostraron presas de una “ilusión de control” por la cual sobrestimaron consistentemente el grado de contingencia entre su acción y el resultado.

Ahora bien, en términos generales, podemos dividir las alteraciones cognitivas de la depresión en dos grupos: aquellas que involucran la cognición “fría” (procesamiento de información neutra) y aquellas relacionadas con la cognición “afectiva” (procesamiento de información con carga emocional). Las primeras forman parte de la caracterización clínica de la depresión mayor en el DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed.), que refiere la pérdida de la concentración y las dificultades de memoria dentro de los síntomas del episodio. De manera más específica, los estudios neuropsicológicos han mostrado que los pacientes deprimidos evidencian déficit tanto en tareas de memoria como en las funciones ejecutivas, esto es, tareas que implican habilidades cognitivas complejas (autoorganización, planificación, estrategia, etc.), y por lo tanto, mayor esfuerzo cognitivo deliberado. En general, estas alteraciones mejoran con la evolución de los síntomas afectivos y

con el tratamiento, aunque en algunos casos las dificultades cognitivas pueden extenderse a la fase de remisión. Este patrón cognitivo más bien difuso -con predominio de alteraciones ejecutivas, compatibles con un compromiso de los lóbulos frontales- constituye un hallazgo sólido en diversos estudios neuropsicológicos en pacientes deprimidos; sin embargo, no es un rasgo distintivo de la depresión con respecto a otros desórdenes psiquiátricos.

La cognición “afectiva” –que incluye en sus tareas estímulos con valencia emocional- en cambio, pareciera mostrar ciertas características más esenciales del funcionamiento mental depresivo. Diversos estudios han caracterizado el llamado “procesamiento congruente con el humor” en la depresión, entendiendo por tal la facilitación de la performance cognitiva cuando se responde a estímulos con un tono emocional negativo.

En esta línea, los estudios de memoria explícita muestran consistentemente sesgos en el procesamiento de estímulos emocionales negativos en la depresión. En estas pruebas se presentan a las personas deprimidas y no deprimidas listas de palabras que combinan ítems de valencia emocional positiva (por ejemplo, “alegría”), ítems de valencia emocional negativa (“fracaso”) e ítems neutros (“mesa”). Después de un intervalo de tiempo, los sujetos deprimidos recuerdan significativamente más ítems negativos que positivos, mientras que los sujetos no deprimidos muestran un patrón exactamente opuesto. Resultados similares se obtienen cuando los estímulos presentados son caras con expresiones tristes, alegres o neutras, en lugar de palabras. Recientemente, mediante el uso de imágenes de resonancia magnética funcional se han podido identificar las áreas neurales comprometidas en los sesgos de memoria. En dichos trabajos se pudo observar mayor actividad en la amígdala y mayor conectividad con áreas relacionadas con los

procesos de memoria, como el hipocampo, durante la fase de codificación de los estímulos negativos posteriormente recordados por los participantes deprimidos.

Tal como ocurre con la memoria explícita verbal y visual, se han reconocido sesgos congruentes con el humor asociados a otras funciones cognitivas. Así, los estudios de atención selectiva muestran también sesgos hacia la información negativa, aunque los resultados son menos consistentes que los obtenidos en pruebas de memoria. Por ejemplo, Gotlib y colaboradores utilizaron un paradigma de atención selectiva denominado “dot-probe task” para medir este sesgo. En dicho paradigma, los autores presentaron a un grupo de pacientes deprimidos una serie de estímulos consistentes en dos fotos de rostros, apareadas una al lado de la otra, una de ellas expresando una emoción específica (tristeza, alegría o enojo) y la otra mostrando una expresión neutra. Luego de una exposición muy breve a dicho estímulo, se presentaba en la pantalla un pequeño punto gris cuya localización (derecha o izquierda) coincidía con la de una de las fotos presentadas previamente. Los participantes debían, entonces, tocar lo más rápidamente posible uno de los dos botones disponibles (derecho o izquierdo) coincidiendo con la localización del punto. La velocidad de localización del punto se consideró un indicador de la atención selectiva hacia el estímulo presentado previamente. Esto es, cuando la localización del punto coincide con la emoción de interés (en este caso, la tristeza), se espera una reacción de detección más rápida. Cuando la localización no coincide, por el contrario, se prevé un efecto de interferencia, y por lo tanto un tiempo de reacción más lento. En este estudio se encontró que las personas deprimidas mostraban un sesgo atencional selectivo específico hacia los rostros tristes, en comparación con controles sanos y con controles ansiosos.

Otra prueba compleja, que involucra diferentes funciones cognitivas y en la cual se observa este sesgo congruente con el humor, es el “Go/No Go Afectivo”. En esta tarea, a la vez de atención y control inhibitorio, se presentan a los participantes palabras negativas, positivas y neutras. En un primer bloque de la tarea, la persona debe responder a una clase de palabras, y no a la otra; por ejemplo, debe presionar una tecla cada vez que aparece una palabra negativa (estímulo “target”) y evitar responder cuando aparece una palabra positiva (distractor). En el siguiente bloque, la consigna cambia tanto el estímulo “target” como el distractor; por ejemplo, se indica a los participantes que respondan a las palabras positivas e ignoren las negativas. En bloques sucesivos, se alternan las parejas de valencias emocionales. Rebecca Elliot y colaboradores emplearon este paradigma experimental en un estudio con pacientes deprimidos, en el que emplearon resonancia magnética funcional. En dicho estudio se pudo observar el mismo sesgo congruente con el humor, hacia estímulos negativos en pacientes deprimidos y hacia estímulos positivos en los controles. Las áreas neurales implicadas en este sesgo correspondieron a la región prefrontal medial, que se extiende desde el cíngulo rostral hasta el cortex prefrontal medial anterior, incluyendo el lóbulo temporal anterior derecho. Esta región evidenció una mayor actividad frente a estímulos positivos en los controles, y frente a estímulos negativos en los pacientes deprimidos. Asimismo, en este trabajo se encontró una respuesta diferencial en las personas deprimidas frente a los estímulos distractores. Los participantes deprimidos, pero no los controles, mostraron mayor actividad en la región frontal orbital ante distractores negativos. Esta zona neural está relacionada con el control inhibitorio, lo que sugiere un mayor esfuerzo o demanda en este grupo clínico para evitar la respuesta sesgada o prepotente hacia los estímulos cognitivamente favorecidos.

En conjunto, estos hallazgos en la depresión nos revelan un sistema cognitivo que se vuelve más deficiente en su funcionamiento global, pero que en contraste se “especializa” en el procesamiento de un tipo particular de información: aquella con valencia emocional negativa. Este funcionamiento cognitivo sesgado se vuelve un refuerzo permanente del humor en curso, se torna “congruente con el humor” y lo realimenta. De esta manera, estos mecanismos juegan un rol importante en el mantenimiento del estado depresivo.

Finalmente, es interesante remarcar que los sesgos en el procesamiento de estímulos emocionales constituyen el objetivo terapéutico de uno de los tratamientos psicoterapéuticos eficaces en la depresión –la terapia cognitivo-conductual. Del mismo modo, se han constatado efectos correctivos sobre el procesamiento emocional a través del empleo de medicación antidepressiva, tal como lo han demostrado los estudios de Catherine Harmer.

4.3 Mecanismos cognitivos de la resiliencia: los procesos de regulación emocional

Los estudios sobre el funcionamiento cognitivo en la depresión, además de constatar la existencia de los sesgos congruentes con el humor negativo, nos muestran que el funcionamiento cognitivo sano de personas no deprimidas dista de ser un sistema objetivo y “realista”, tal como lo evidencia el citado experimento de Alloy y Abramson. En las distintas pruebas mencionadas, las personas sanas también muestran un sesgo, que a diferencia de lo observado en las personas deprimidas, favorece el procesamiento de la información de tono emocional positivo. ¿Qué significado tiene entonces este “sesgo optimista”?

Probablemente, la respuesta a este interrogante provenga de la comprensión de los mecanismos de “regulación emocional”. Este concepto se refiere

al proceso por el cual las personas influimos sobre diferentes aspectos de nuestras emociones, como por ejemplo, qué emociones tenemos, cuándo las tenemos o cómo las experimentamos y expresamos. Las emociones pueden ser más bien “automáticas” y fijas en su patrón de disparo o pueden resultar de un proceso cognitivo más “elaborado”. En ambos casos, sin embargo, las personas somos capaces de “operar” sobre nuestras emociones, aunque más no sea sobre sus productos finales. En muchas ocasiones no podemos evitar que se disparen, pero sí podemos intentar torcer su curso, puesto que las emociones constituyen un proceso dinámico en el tiempo. Asimismo, en el aspecto conductual, en la mayoría de los casos las emociones no nos obligan a actuar de un modo específico, sino que vuelven más probable un tipo de respuesta.

Dentro del marco de estos procesos, la regulación cognitiva de las emociones tiene un papel fundamental en la especie humana. La capacidad de transformación cognitiva de la experiencia emocional se denomina re-evaluación (“reappraisal”) y consiste básicamente en la selección, entre las múltiples opciones posibles, de un sentido o significado funcional para la situación que gatilla la emoción en cuestión. Es “cambiar la manera en que sentimos, cambiando la manera en que pensamos”.

En un estudio de laboratorio sobre la regulación cognitiva, Ochsner y sus colaboradores (2002) presentaron a los sujetos fotos con contenidos aversivos (emocionalmente negativos). Ante cada presentación los sujetos deben o bien “atender” a la foto, o bien “re-evaluar” la foto. En la condición de “atender”, los participantes debían mantenerse conscientes de su reacción emocional sin tratar de alterarla. En la condición de “re-evaluar”, los participantes debían interpretar la foto de manera de no continuar sintiendo las emociones negativas

despertadas por la misma, es decir, debían generar una interpretación alternativa o una historia para cada fotografía que explicara los eventos negativos de un modo aparentemente menos negativo.

Los autores pudieron observar que efectivamente los sujetos eran capaces de modificar la valencia negativa de las fotos presentadas en la condición de “re-evaluar”, y que esa capacidad se asociaba a la activación de ciertas regiones cerebrales específicas por ende comprometidas en la regulación cognitiva de las emociones.

En primer lugar, se observó la activación de diferentes áreas de la corteza prefrontal, a saber, la corteza prefrontal dorsolateral (relacionada con la memoria de trabajo, el mantenimiento de una estrategia y el control cognitivo), la corteza prefrontal ventrolateral (relacionada probablemente con el control de interferencias y con la inhibición conductual) y la corteza prefrontal dorso-medial (relacionada con la conciencia de las emociones, la realización de inferencias sobre las emociones propias y las de otras personas y el procesamiento relacionado con el propio self).

Por otra parte, la re-evaluación del contenido emocional involucraría la modulación de dos estructuras cerebrales involucradas en la evaluación de un estímulo como afectivamente significativo: en primer lugar, la amígdala, relacionada con la detección y el reconocimiento de estímulos afectivamente importantes, con el aprendizaje y la generación de respuestas fisiológicas y conductuales frente a dichos estímulos y la modulación de su consolidación como memoria declarativa; y en segundo lugar, la corteza orbitofrontal medial, que representa el valor afectivo placentero o displacentero de un estímulo en un formato sensible a los contextos sociales y motivacionales. Por último, se observó la participación del cortex cingulado anterior como centro de monitoreo

de conflictos entre diferentes flujos de procesamiento (“arriba-abajo” y “abajo-arriba” o entre el contenido reestructurado y la respuesta emocional original). En este estudio se pudo observar, por lo tanto, la interacción de las diferentes estructuras que conforman el “cerebro emocional” en un proceso modulador concertado. Las estructuras prefrontales “cognitivas” tendrían un rol modulador de las estructuras “emocionales” (amígdala y corteza orbitofrontal), y la corteza cingulada cumpliría una tarea reguladora de intermediación y gestión en ambos sentidos (“arriba-abajo” y “abajo-arriba”).

Este tipo de estudio nos muestra que el sistema cognitivo humano desempeña un papel regulador fundamental en nuestras reacciones emocionales frente a las experiencias, y en particular ante las experiencias adversas. Mecanismos como el de la regulación cognitiva permiten al ser humano atenuar el impacto de situaciones estresantes y preservar la capacidad de respuesta frente a las mismas. El mencionado “sesgo optimista” evidencia el esfuerzo humano por mantener una visión controlable de su entorno, y en este sentido, forma parte de su equipo “resiliente”, que precisamente falla en desórdenes como la depresión. En estos estados perturbados, los mecanismos cerebrales que mantienen regulado nuestro estado emocional se vuelven en contra del sistema en su conjunto, y en lugar de actuar como un filtro o “buffer” de nuestra experiencia, se vuelven un testigo cruel y despiadado de las inclemencias externas y de nuestras limitaciones para enfrentarlas.

Bibliografía

- Alloy LB, Abramson LY. Judgment of contingency in depressed and nondepressed students: sadder but wiser? *J Exp Psychol Gen.* 1979 Dec; 108(4):441-85.
- Beck, A.T, Rush, J., Shaw, B., Emery, G. (1979). *Terapia cognitiva de la depresión*. Bilbao: Desclée de Brouwer.
- Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B.J., Dolan, R.J. (2002). The Neural Basis of Mood-Congruent Processing Biases in Depression *Arch Gen Psychiatry*, 59(7):597-604.
- Gotlib IH et al. (2004) Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol*;113(1): 121-35.
- Hamilton, J.P., Gotlib, I.H. (2008). Neural Substrates of Increased Memory Sensitivity for Negative Stimuli in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 63(12): 1155–1162.
- Harmer, C.J., Hill, S.A., Taylor, M.J., Cowen, P.J., Goodwin, G.M. (2003). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry*, 160(5): 990-2.
- Krishnan, V. & Nestler, E.J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455: 894-902.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9(5), 242-249.
- Ridout, N., Astell, A.J., Reid, I.C., Glen, T., O'Carroll, R.E. (2003). Memory bias for emotional facial expressions in major depression. *Cognition & Emotion*;17(1):101–122.
- Williams, J., Watts, F., Macleod, C., Mathews, A. (1997). *Cognitive psychology and emotional disorders*, 2nd edition. Chichester: Wiley.

Capítulo 5

Resiliencia: implicancias terapéuticas

Luciana D'Alessio

5.1 Introducción

Como describimos en el primer capítulo, los factores determinantes que hacen que un sujeto se comporte como resiliente frente a una situación determinada, son complejos e incluyen factores sociales, ambientales, psicológicos y biológicos (genéticos y epigenéticos).

Entre los factores biológicos, el cerebro es el órgano central en la elaboración y en la ejecución de la respuesta al estrés, y por lo tanto, el responsable de la puesta en marcha del control regulatorio de los mecanismos de resiliencia del organismo. De esta manera, hay factores neurobiológicos específicos que median funciones celulares y moleculares vinculadas con la resiliencia e intervienen directa o indirectamente en los mecanismos biológicos del estrés.

Los efectos deletéreos del estrés se asocian a trastornos cognitivos y psiquiátricos (depresión), tal como se describió en el cuarto capítulo. Los factores biológicos relacionados con las funciones de resiliencia actuarían antagonizando y/o modulando dichos efectos.

Existen evidencias de que la depresión y los trastornos cognitivos asociados mejoran con diferentes maniobras farmacológicas y no farmacológicas -como el tratamiento con antidepresivos y el ejercicio- que aumentan la neuroplasticidad (neurogénesis y sinaptogénesis) del hipocampo. Los fármacos antidepre-

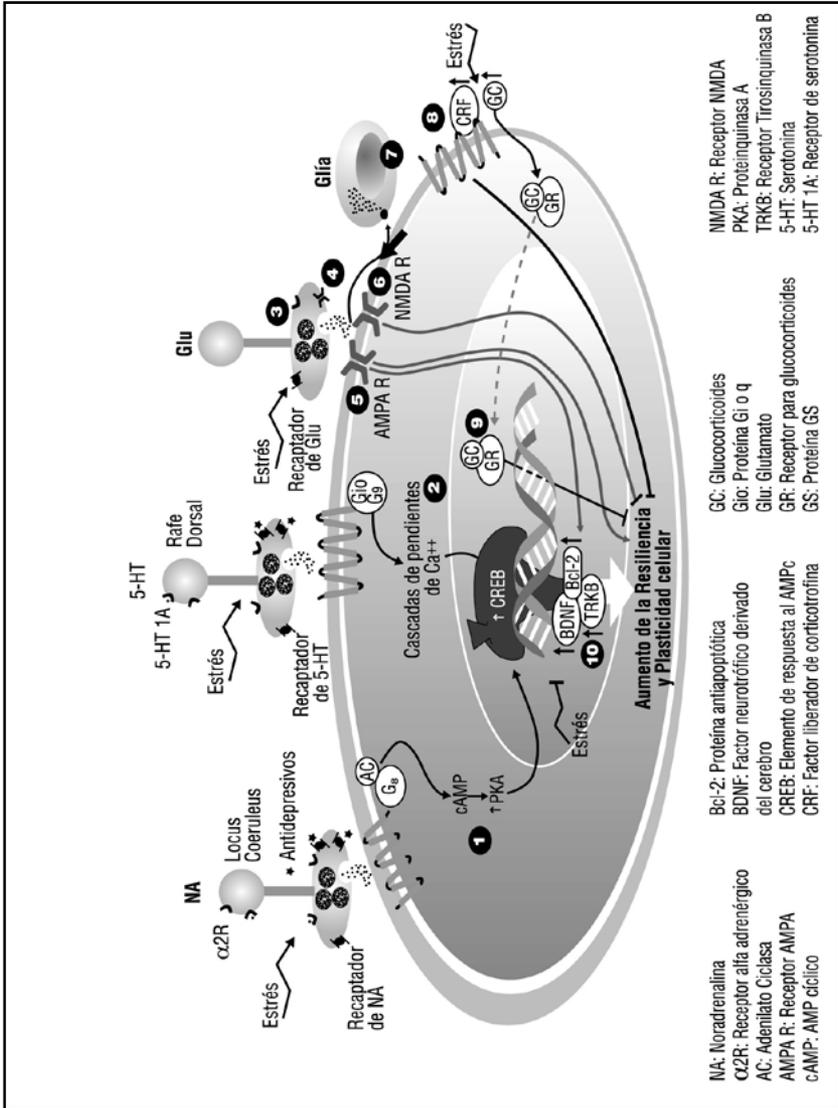


FIGURA 8: Modificado de Zarate CA, Singh J, Manji H. Cellular Plasticity Cascades: Targets for the Development of Novel Therapeutics for Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1006–1020

sivos y la actividad física actuarían modificando distintas neurotrofinas como el BDNF a nivel hipocampal, aumentando la neurogénesis en el giro dentado. Estos hallazgos hacen suponer que un incremento de la resiliencia celular y molecular a nivel del sistema nervioso central podría traducirse en una mejor timia y un mejor funcionamiento cognitivo.

De este modo, el conocimiento detallado de los diferentes mecanismos neurobiológicos involucrados en la plasticidad y en la resiliencia celular, permitiría identificar blancos terapéuticos para el desarrollo futuro de fármacos que permitan actuar en la prevención y el tratamiento de distintas enfermedades.

A continuación resumiremos los principales sistemas mediadores del estrés y los fármacos específicos que, actuando a diferentes niveles, podrían ejercer acciones farmacológicas para modificar la plasticidad cerebral a favor de la resiliencia.

5.2 Catecolaminas e indolaminas

Dentro de los neurotransmisores, la serotonina, la noradrenalina, y la dopamina constituyen importantes mediadores de la respuesta fisiológica al estrés. Como vimos en el capítulo 3, la serotonina aumenta en condiciones fisiológicas de estrés agudo a nivel de la corteza prefrontal, núcleo acumbens, amígdala e hipotálamo lateral, ejerciendo efectos ansiolíticos por medio de los receptores 5-HT_{1A}.

Los fármacos antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina, aumentan los niveles de este neurotransmisor en la biofase, lo cual tiene efectos a mediano y a largo plazo. Los efectos a mediano plazo se vinculan con las acciones sobre los receptores de

membrana (downregulation de 5-HT₂, disminución del *firing* a nivel presináptico, etc.), mientras que las acciones tardías estarían relacionadas con los efectos intracelulares observados con la administración crónica de antidepresivos. Estos efectos incluyen la activación de factores de transcripción como el CREB (elemento de respuesta al AMPc) que regulan la transcripción del ADN, activando la síntesis de mediadores involucrados en el trofismo y la plasticidad neuronal, como el BDNF y su receptor principal, la TrkB (tirosina quinasa B). En forma similar, la noradrenalina, actuando a través del AMP cíclico y la proteína quinasa A, aumenta los niveles del CREB y modula la transcripción de BDNF y Bcl-2 (Proteína involucrada en la inhibición de la apoptosis y de la muerte celular por necrosis) (*Ver Figura 8*).

En la actualidad se postula que el efecto terapéutico de los antidepresivos estaría relacionado con la regulación de la expresión genética del BDNF y su receptor TrkB, ambos relacionados con el aumento de la neurogénesis hipocampal y de la plasticidad neuronal.

Estos cambios en la plasticidad cerebral se correlacionan con una mejoría del estado de ánimo del paciente y una recuperación de las alteraciones cognitivas asociadas a la depresión.

5.3 Neurotransmisores excitatorios

Como vimos en el capítulo 2, el glutamato (GLU) liberado por acción de los glucocorticoides durante el estrés agudo actúa mediante receptores NMDA y ejerce efectos negativos sobre la neurogénesis y la plasticidad neuronal (*ver Figura 8*). Por lo tanto, las estrategias farmacológicas que reducen la actividad GLU, podrían ejercer efectos neuroprotectores, al prevenir las acciones agudas del estrés sobre la neurogénesis hipocampal.

Algunos de estos fármacos han sido propuestos como alternativa terapéutica para las enfermedades neurodegenerativas (demencias), dado que se ha demostrado en modelos experimentales que la reducción de la neurotransmisión GLU disminuye el daño por excitotoxicidad. Sin embargo, la evidencia en humanos es escasa y es importante mencionar que el GLU media funciones primordiales en el SNC, como el aprendizaje y la memoria.

Drogas como la lamotrigina, el riluzol y la memantina reducen el tono GLU.

La lamotrigina, útil en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar, posee diferentes mecanismos de acción y entre otros efectos reduce la liberación excesiva de GLU.

El riluzol es un agente neuroprotector con propiedades anticonvulsivantes actualmente aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. El riluzol actúa inhibiendo la liberación de GLU mediante la inhibición de canales de Na⁺ voltaje dependientes; sus efectos neuroprotectores han sido demostrados en diferentes modelos experimentales (Parkinson, neurotoxicidad por hipofunción NMDA, isquemia e injuria traumática cerebral). El riluzol tiene además la propiedad de inducir el aumento de la expresión del BDNF en poblaciones de astrocitos y ha sido postulado recientemente para el tratamiento de la depresión resistente.

La memantina posee efectos anticonvulsivantes y neuroprotectores en modelos experimentales, y reduce el deterioro clínico en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular, según ensayos clínicos controlados. Su mecanismo de acción principal es el bloqueo de los receptores NMDA ionotrópicos. Diferentes estudios determinaron que los antagonistas NMDA como la memantina y la ketamina (anestésico con propiedades anti-NMDA) y los mo-

duladores alostéricos del receptor AMPA (receptor ionotrópico para el GLU) como el Aniracetam y las AMPA quininas, tienen efectos antidepressivos en modelos animales.

Se postula que estos fármacos regularían el estado de ánimo al modular el tono GLU, mejorando la plasticidad y la neurogénesis. Sin embargo, los hallazgos en modelos animales no han sido corroborados aún por ensayos clínicos.

5.4 Mediadores intracelulares

Como vimos en el punto anterior, los diferentes neurotransmisores ejercen sus efectos mediante la activación de cascadas de señalización intracelular, que son finalmente las responsables de actuar sobre la plasticidad neuronal. Algunos fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas actúan principalmente afectando mediadores intracelulares, y de esta manera ejercen parte de su acción farmacológica y neuroprotectora. Tal es el caso del litio y el ácido valproico, utilizados en el tratamiento de la enfermedad bipolar. Ambos fármacos ejercen su acción farmacológica a partir de diferentes mecanismos neurobiológicos, pero su acción neuroprotectora estaría relacionada principalmente con dos funciones intracelulares, a saber:

- a- la inhibición de la GSK3B o glucógeno sintasa quinasa 3B (proteína involucrada en diversos procesos celulares como el metabolismo, la proliferación celular y la apoptosis).
- b- el aumento de la expresión de la proteína Bcl-2.

Estos mecanismos se asocian a las funciones neuroprotectoras propuestas para tales fármacos y se han vinculado también a la capacidad de los mismos de aumentar la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo.

5.5 Hormonas

Como se mencionó en los capítulos 2 y 3, las hormonas adrenales tienen un rol primordial en el desarrollo de la respuesta biológica al estrés, siendo el CRF y el cortisol los principales mediadores responsables de los efectos nocivos del estrés crónico. Por otro lado, la DHEA (dehidroepiandrosterona), liberada durante el estrés en forma sincrónica con el cortisol, presenta actividad anti-glucocorticoidea y antiglutamatérgica en diferentes tejidos. De este modo, la DHEA tiene propiedades neuroprotectoras y también ha demostrado efectos positivos sobre la cognición y la conducta.

Se postula que la DHEA promueve la resiliencia psicofísica ante un trauma, ya que se ha reportado una correlación negativa entre la reactividad de la DHEA ante el estímulo adrenal y la severidad del trastorno de estrés post-traumático; esto sugiere que el aumento en la liberación de DHEA durante el estrés prolongado podría ser protector en sujetos con TEPT. Paralelamente, se ha reportado una asociación entre los niveles plasmáticos de DHEA y la mejoría de los síntomas depresivos, por lo que se postula que esta hormona tiene propiedades antidepresivas. La DHEA posee un efecto agonista del sistema gabaérgico en el SNC, que ha sido propuesto como mecanismo relacionado con los efectos de la DHEA sobre la resiliencia. Recientemente, Pinnock y colaboradores encontraron que la DHEA y la fluoxetina tienen efectos sinérgicos sobre la proliferación de las células progenitoras del hipocampo. Estos trabajos fueron realizados en modelos experimentales; se deberá continuar con los estudios para determinar el beneficio potencial para la resiliencia.

Otro grupo de hormonas con potencial efecto protector son los esteroides gonadales, principalmente los estrógenos.

Los estrógenos presentan un efecto dual sobre el eje HHA (hipotálamo-hipófiso-adrenal): a concentraciones bajas y fisiológicas y durante un período corto, inhiben el eje, mientras que a mayores concentraciones y durante períodos prolongados, exacerban las respuestas HHA al estrés.

Se postula que los estrógenos modulan los niveles de las catecolaminas, contribuyendo de esta forma a la regulación del estado de ánimo. Los niveles altos y prolongados de estrógenos aumentarían la susceptibilidad al estrés y a la depresión al afectar la neurotransmisión serotoninérgica; se ha demostrado en estudios experimentales que los estrógenos reducen la expresión del ARNm y el binding para el receptor 5-HT1A, tanto a nivel presináptico como postsináptico.

Queda aún mucho por estudiar acerca de los efectos de las hormonas sobre la resiliencia, tanto en modelos experimentales como en humanos, ya que los mecanismos involucrados son complejos e incluyen efectos duales, de protección por un lado y de daño por el otro.

5.6 Neurotrofinas y péptidos moduladores

Los niveles de neurotrofinas, en particular del BDNF, son clave a la hora de hablar de resiliencia. En la depresión se describe un déficit de ARNm para BDNF y menores niveles de BDNF en la corteza temporal y frontal, según datos obtenidos de modelos experimentales. Paralelamente, en pacientes depresivos se observaron menores niveles plasmáticos de BDNF.

Los antidepresivos han demostrado que pueden prevenir la downregulation de BDNF en modelos experimentales. De acuerdo con estos hallazgos, se postula que la depresión se asocia a niveles bajos de BDNF y que los antidepresivos requieren de su acción para ejercer su efecto antidepresivo. Sin embargo, aún no

hay evidencias de que la disminución del BDNF cause depresión en forma directa, y el mecanismo por el cual la depresión y los antidepresivos afectan al BDNF todavía son poco claros y están siendo estudiados intensivamente. Las líneas de investigación más aceptadas indican que la importancia del BDNF en la depresión estaría vinculada a la función que ejerce el BDNF sobre la regulación de los cambios neuroplásticos hipocampales, mediante la producción de NPY.

Se ha encontrado que una baja relación BDNF/NPY disminuye la neurogénesis y se asocia a depresión. Además, una respuesta baja del NPY al estrés se asocia a una mayor vulnerabilidad al trastorno de estrés post-traumático y a la depresión. En forma adicional, se encontró una disminución del NPY en el LCR (líquido cefalorraquídeo) de pacientes depresivos y se cree que algunos fármacos con propiedades antidepresivas podrían tener un efecto sobre el NPY. La administración parenteral de NPY en ratas provoca efectos antidepresivos, que son antagonizados por drogas bloqueantes de los receptores para NPY, NPY-Y1.

Drogas como el litio, la fluoxetina y algunos antiepilépticos como el topiramato, aumentan los niveles hipocampales de NPY en animales de experimentación y en el LCR de pacientes. Se postula como hipótesis que la desregulación del sistema del NPY podría constituir uno de los sustratos biológicos de la depresión. Por lo tanto, la generación de nuevos fármacos con mecanismos de acción que involucren la modulación de los receptores para el NPY, podría tener efectos clínicos benéficos tanto en el tratamiento como en la prevención de la depresión en sujetos expuestos a factores estresantes.

5.7 Conclusiones

La neurociencia plantea actualmente diferentes niveles de análisis y de complejidad, que van desde el nivel molecular y celular, al conductual y cognitivo. En forma similar, la resiliencia puede ser analizada según diferentes niveles de procesamiento y de complejidad. Siguiendo este modelo multisistémico, las modificaciones en el nivel molecular y celular afectarían el nivel superior (cognitivo–conductual), a la vez que las modificaciones en la resiliencia a nivel conductual y cognitivos, podrían mejorar la resiliencia celular (ver Tabla 1). Siguiendo al Prof. Luis María Zieher, la psicofarmacología puede incidir en el nivel molecular y generar respuestas en el nivel cognitivo y conductual, mientras que la psicoterapia actuaría en el modo inverso.

El desafío de la ciencia contemporánea radica en el desarrollo de nuevas moléculas capaces de mejorar las funciones vinculadas con la resiliencia del sistema nervioso central, permitiendo una mejor adaptación y recuperación del organismo frente a los efectos deletéreos del estrés.

- Nivel molecular: estudia moléculas estructurales y funcionales (reguladoras).
- Nivel celular: unidad básica, propiedades específicas, p ej., excitabilidad.
- Nivel sistémico: constelación neuronal, procesamiento de funciones específicas.
- Nivel conductual: estudia cómo los sistemas neuronales producen conductas integradas (conducta motora, estados de ánimo).
- Nivel cognitivo: mecanismos responsables del pensamiento, memoria, aprendizaje.

Tabla 1: Niveles de estudio de las neurociencias

Bibliografía

Bachmann RF, Wang Y, Yuan P, Zhou R, Li X, Alesci S, Du J, Manji HK. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 Jan 19;1-18.

Bergström A, Jayatissa MN, Thykjaer T, Wiborg O. Molecular pathways associated with stress resilience and drug resistance in the chronic mild stress rat model of depression: a gene expression study. *J Mol Neurosci.* 2007;33(2):201-15.

Charney D. Psychobiological Mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004 161:195-216.

Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Rev Neuroscience* 2009;10:446-457.

Koob GF. A Role for Brain Stress Systems in Addiction. *Neuron* 2008; 59, July 10; 11-29.

Maya Vetencourt J F, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, De Pasquale R, O'Leary OF, Castrén E, Maffei L. The Antidepressant Fluoxetine Restores Plasticity in the Adult Visual Cortex. *SCIENCE* 2008; 320: 18;385-388

Pinnock SB, Lazic SE, Wong HT, Wong IHW, Herbert J. Synergistic effects of dehydroepiandrosterone and fluoxetine on proliferation of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult male rat. *Neuroscience.* 2009 February 18; 158(4): 1644–1651

Sajdyk TJ, Johnson PL, Leitermann RJ, Fitz SD, Dietrich A, Morin M, Gehlert DR, Urban JH, Shekhar A. Neuropeptide Y in the amygdala induces long-term resilience to stress-induced reductions in social responses but not hypothalamic-adrenal-pituitary axis activity or hyperthermia. *J Neurosci.* 2008 Jan 23;28(4):893-903.

Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Jan;33(1):110-33. Epub 2007 Oct

Stein DJ, Collins M, Daniels W, Noakes TD, Zigmond M Mind and muscle: the cognitive-affective neuroscience of exercise. *CNS Spectr.* 2007 Jan;12(1):19-22. Links

Toth E, Gersner R, Wilf-Yarkoni A, Raizel H, Dar DE, Richter-Levin G, Levit O, Zangen A. Age-dependent effects of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior. *J Neurochem* 2008; 107(2):522-32.

Zarate CA, Singh J, Manji H. Cellular Plasticity Cascades: Targets for the Development of Novel Therapeutics for Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1006–1020

Zieher Luis María. De la neurona a la mente: natura-nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual. *Psicofarmacología* 2007; 43; 9-15.