

---

# Acercamiento neurobiológico a las intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas que promueven la resiliencia al estrés

---

Xavier D. Morales<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Puerto Rico, Recinto de Río Piedras

*Recibido: 29 de agosto de 2019 / Aceptado: 5 de diciembre de 2019*

---

## Resumen

Dado a que la resiliencia al estrés está mediada por la neurobiología, en específico por la plasticidad y las respuestas neuronales, es importante identificar las múltiples estrategias de intervención que promueven la resiliencia al estrés desde la óptica de la neurobiología. Este artículo analiza la literatura académica que concierne la examinación de intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas que se relacionan con la resiliencia al estrés. Se discuten los efectos psicológicos sobre la fisiología orgánica, mencionando varios sistemas neurobiológicos que se reaccionan y responden al estrés. Se identificaron una serie de artículos que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio, en donde se reportan intervenciones para la resiliencia al estrés. Los resultados de este estudio sugieren que las estrategias de intervención pueden ser categorizadas, mayormente, en programas preventivos, clínicos-terapéuticos y de tratamiento farmacológico. Una de las limitaciones de este estudio es que no considera los aspectos evaluativos de relación lineal entre las intervenciones de resistencia al estrés. Futuras investigaciones deben examinar si existen diferencias individuales de susceptibilidad y resiliencia al estrés al explorar el impacto de las intervenciones holísticas.

*Palabras claves:* Estrés, resiliencia, neurobiología, intervenciones para el estrés

## Abstract

Since stress resilience is mediated by neurobiology, specifically with plasticity and neuronal responses, it is important to identify the multiple intervention strategies that promote stress resilience from the perspective of neurobiology. This article analyzes the academic literature concerning the examination of pharmacological and psychotherapeutic interventions that are related to stress resilience. The psychological effects on organic physiology are discussed, mentioning several neurobiological systems that react and respond to stress. A series of articles that met the inclusion criteria of this study were identified, where interventions for stress resilience are reported. The results of this study suggest that intervention strategies can be categorized, mostly, in preventive, clinical-therapeutic and pharmacological treatment programs. One of the limitations of this study is that it does not consider the evaluative aspects of the linear relationship between stress resistance interventions. Future research should examine whether there are individual differences in susceptibility and resilience to stress when exploring the impact of holistic interventions.

*Keywords:* stress, resilience, neurobiology, interventions for stress

---

Toda comunicación relacionada a este artículo debe dirigirse a la autora principal al siguiente correo electrónico: xavier.morales3@upr.edu

## Introducción

El estrés es visto como un fenómeno negativo y es mayormente desentendido fuera de la comunidad científica. A pesar de que la comunidad popular percibe el estrés como un efecto adverso, desconociendo cuáles son los estresores más comunes y sus efectos ante la salud (Juliana et al., 2016), es importante destacar que el estrés es una respuesta fisiológica esencial para la adaptabilidad a estresores fisiológicos o psicológicos. El estrés puede ser definido como una emoción negativa acompañada por un cambio bioquímico, fisiológico y de comportamiento, que es predecible y dirigido hacia la adaptación al manipular una situación para alterar la situación estresante o ajustarse a ella para minimizar sus efectos negativos (Baum, 1990).

Para mejorar las posibilidades de supervivencia mediante respuestas exitosas de lucha o huida, el cuerpo reacciona al estrés aumentando la respiración y la frecuencia cardíaca, realiza cambios en la presión arterial, genera una dilatación de la pupila, genera movilización de energía y activa la atención enfocada e inmunidad (Fleshner, Maier, Lyons, y Raskind, 2011). Sin embargo, si estas reacciones fisiológicas persisten de forma prolongada, la reacción somática al estresor podría afectar adversamente los aspectos de la fisiopatología del síndrome metabólico, los desórdenes cardiovasculares y el desempeño físico y mental (Dougall y Baum, 2012).

Existen dos tipos generales de estrés, el estrés agudo y el estrés crónico. El estrés agudo es la respuesta fisiológica a un estímulo adverso o amenaza que provoca un estrés a corto plazo, el cual se prolonga hasta la culminación del evento de estrés (Selye, 1984). El estrés crónico puede ser definido como un estrés excesivo que no puede ser resuelto, que es constante, persiste a largo plazo y puede extenderse por meses o años hasta que el estresor deja

de afectar al individuo (Mariotti, 2015). El estrés crónico puede aumentar el riesgo de: Alzheimer (Bisht, Sharma, y Tremblay, 2018), obesidad (Tomiya, 2019) y comportamientos depresivos (Franklin et al., 2018), entre otros efectos adversos.

Para reducir los efectos adversos del estrés, se ha trazado una gran cantidad de investigaciones que examinan cuáles son las intervenciones que promueven la resistencia y resiliencia de estrés en un individuo. La resistencia al estrés no es la ausencia de una respuesta al estrés, sino que es el proceso catabólico en donde el cuerpo resiste los daños generados por el estrés crónico al dilatar metabólicamente el punto más grave de la respuesta mal-adaptativa al estrés. Los individuos con buen manejo de resistencia al estrés logran tolerar altos niveles de estrés antes de sufrir efectos negativos. Por otro lado, la resiliencia al estrés se diferencia a la resistencia al estrés al facilitar la recuperación luego de que la exposición a un estresor haya pasado su punto más grave (Fleshner et al., 2011). El enfoque de este estudio es analizar las investigaciones empíricas publicadas en revistas científicas revisadas por pares, para encontrar las mejores prácticas de intervención centradas en la recuperación del estrés.

El estrés tiene una capacidad adaptativa que se asocia con eventos de amenaza y daño. De ordinario, el estrés se caracteriza por generar emociones y estados mentales desagradables que son perniciosas a la salud. Existen acercamientos teóricos que estudian el estrés como una emoción y sugieren que es producido por una activación psicológica y biológica. Otros teóricos describen el estrés como un estado general de incitación asociado con el manejo de un estímulo fuerte (Dougall y Baum, 2012). Para fines de este estudio, se conceptualiza el estrés como un condicionamiento en donde el individuo está bajo estrés y reacciona ante el mismo (Lazarus y Folkman, 1984).

Los efectos adversos del estrés son mayormente estudiados a partir de dos estresores, el estrés psicosocial y el estrés fisiológico. A pesar de que investigaciones previas de neuro-imagen de EPA (estimación y probabilidad de activación) han encontrado que ambos estresores activan el giro frontal inferior y la ínsula anterior (Kogler, 2015), ambos estresores difieren grandemente entre sí. El estrés fisiológico surge por una experiencia sensorial, emocional y subjetiva desagradable que se asocia con el daño potencial del tejido corporal y la amenaza corporal (Tracey, 2005; Kogler, 2015). Los síntomas fisiológicos del estrés pueden ser medidos al cuantificar hormonas como el cortisol mediante la saliva (Cozma et al., 2017) y por medio del pelo (Greff et al., 2019). Mientras que el estrés psicosocial es inducido por situaciones de amenaza social incluyendo la evaluación social, la exclusión social, las situaciones de logro y el desempeño dirigido a metas (Pruessner, 2010; Kogler, 2015). Los síntomas psicosociales del estrés pueden ser medido al cuantificar instrumentos de auto-reporte como la Escala de Estrés Percibido (PSS). El PSS es uno de los instrumentos psicológicos más utilizados para medir el estrés, y mide los síntomas psicológicos del estrés con relación a las conductas de salud (Cohen, Kamarck, & Mermelstein 1983). Este análisis busca narrar las intervenciones que promuevan la resiliencia al estrés para ambos estresores (estrés fisiológico y psicosocial).

### **Neurobiología del estrés**

El estrés produce una excitación catabólica, guiados por bucles de neuroendocrinas regulatorias que apoyan las capacidades adaptativas del ser humano (Dougall y Baum, 2012). El estrés crónico parece ser más difícil de resistir y de superar que aquel que surge en periodos predecibles de amenaza o demandas (Dougall y Baum, 2012). En ambientes estresantes, los individuos podrían generar

emociones negativas asociadas con el sistema nervioso simpático (SNS, por sus siglas en inglés) que activa la liberación de hormonas suprarrenales simpáticos los cuales preparan al organismo a responder a peligro (Cannon, 1914). Además, estos ambientes estresantes activan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el cual se produce como reacción al estrés (Selye, 1984), y resulta en alteraciones hormonales, neuroquímicas y fisiológicas (Russo et al., 2012). En específico, los receptores glucocorticoides y los receptores mineralocorticoides son expresados en alto nivel en el hipocampo, la amígdala, la corteza prefrontal (PFC) y otras estructuras límbicas que modulan el circuito neural y el sistema neuroendocrino que subyacen de las respuestas conductuales al estrés (Russo et al., 2012). Independientemente del estresor presentado, la misma reacción es vista derivada por la activación en el eje del HPA (Dougall y Baum, 2012).

La activación del eje HPA conduce a la liberación de esteroides que son provocados por la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la pituitaria. La estimulación del ACTH es controlada por el factor de liberación corticotropina (CRF) presente en el hipotálamo y liberado en respuesta al estresor. Dado a las liberaciones y estimulaciones que provoca la activación del eje HPA, una sobre-activación podría producir el desarrollo psicopatologías asociadas a ansiedad, tales como la depresión mayor (Jurueña, Cleare, & Young, 2018). El eje HPA ejerce importantes efectos periféricos catabólicos e influye en los procesos mediados por el sistema nervioso autónomo (SNA). La sensibilidad reducida del eje HPA y la actividad SNA alterada parecen estar asociadas con el desarrollo y mantenimiento de la obesidad (Torrezan et al., 2019).

A pesar de que se ha descubierto que el estrés podría mejorar la recuperación de la

memoria semántica, que consiste en el conocimiento general que carece de contexto, se ha estudiado a cabalidad cómo el estrés crónico afecta adversamente la memoria. La exposición prolongada al estrés puede reducir el volumen del hipocampo, lo cual causa déficits de memoria inducidos por el estrés. En específico, el estrés psicológico agudo deteriora constantemente la memoria episódica, que consiste en la memoria de eventos asociados con un contexto particular (Smith, Hughes, Davis, y Thomas, 2019).

El rol de los receptores de GABA (ácido gamma aminobutírico) y de la benzodiacepina ha sido relacionado con desordenes de estrés como la ansiedad, la epilepsia, el insomnio y los desórdenes convulsivos. El estrés altera el contenido de la neurotransmisión del GABA, lo cual nos indica que el GABA está involucrado en las alteraciones conductuales inducidas por el estrés y en las alteraciones bioquímicas. Otros estudios preclínicos sugieren que las respuestas de dopamina son diferentes según el estímulo de estrés. En específico, el estrés físico que es controlable y evitable causa un mejoramiento del flujo de dopamina en el estriado ventral, y el estrés crónico incontrolable e inevitable atenúa la liberación de dopamina (Dougall & Baum, 2012).

Se ha reportado que el estrés aumenta la rotación de norepinefrina (neurotransmisor liberado de las fibras del SNS para incitar acción como respuesta a un estímulo) en áreas del locus cerúleo y en el hipocampo (Wood, Valentino & Wood, 2017). Las neuronas que contienen y secretan norepinefrina y el factor liberador de corticotropina (hormona involucrada en la respuesta adecuada al estrés) son activados durante el estrés. Por tanto, la norepinefrina y el factor liberador de corticotropina están relacionados con las respuestas conductuales al estrés y éstos podrían

facilitar la resiliencia al estrés (Henckens, Deussing, y Chen, 2019).

### **Neurobiología de la resiliencia al estrés**

El concepto de resiliencia fue tomado de las ciencias físicas, en donde es visto como la elasticidad de la propiedad material que permite que un objeto retome su forma original luego de ser modificado. En la psiquiatría, la resiliencia es vista como la capacidad para recuperarse de los efectos extremos del trauma y el estrés. En la psicología, la resiliencia es estudiada en tres dimensiones: como un estado, como una condición y como una práctica. Para fines de este estudio, la resiliencia es el atributo de un individuo en tolerar y recuperarse completamente de eventos estresantes, aún luego de haber sufrido las condiciones extremas del estresor. Sin embargo, la resiliencia no es una capacidad permanente, sino que es un constructo dinámico. Por ejemplo, al estudiar la resiliencia en niños se ha encontrado que la resiliencia no es un rasgo de la personalidad que algunos poseen y otros no, sino que es una destreza aprendida (Shastri, 2013).

Los efectos del estrés en el cerebro parecen inducir una atrofia en las neuronas del hipocampo, cambios morfométricos y estructurales del cerebro, una disminución en el soporte neurotrófico y cambios en el comportamiento en los modelos preclínicos. El eje HPA parece desempeñar un rol crítico en la mediación de estos efectos. Además, los glucocorticoides juegan un papel crítico en la liberación de la hormona corticotrópica, la cual a su vez incluye en los efectos a largo plazo en la función del hipocampo. Algunos antidepresivos, terapia electroconvulsiva y estabilizadores del estado de ánimo (litio) parecen modular el número y la función de los receptores de glucocorticoides, los componentes del eje HPA y las vías y moléculas neurotróficas en los modelos preclínicos. Los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y

neuropéptido son significativos al estudiar la relación entre la resiliencia y el estrés postraumático, junto con las estrategias de afrontamiento (Shastri, 2013).

El estrés de la vida temprana modula el eje hipotalámico de la glándula suprarrenal, especialmente el cortisol como medida de producción de este sistema. La evidencia de que el abuso infantil está asociado con alteraciones en la regulación epigenética del receptor glucocorticoide se obtuvo en un estudio de tejido post mortem extraído del hipocampo de víctimas suicidas con antecedentes de abuso infantil y aquellos sin antecedentes de abuso, junto con controles. En otro estudio, se examinó el volumen de la amígdala de 38 niños post-institucionalizados que fueron criados en orfanatos empobrecidos en comparación con la amígdala de 40 niños no-institucionalizados. En este estudio se encontró que existe una correlación positiva entre la edad temprana de adopción y el volumen grande de la amígdala (Davidson y McEwen, 2012). Estos resultados son consistentes con el supuesto de que el estrés de la vida temprana induce cambios estructurales en el cerebro bajo desarrollo (Davidson y McEwen, 2012).

Un estudio investigó los efectos de la terapia cognitivo-conductual (CBT, por sus siglas en inglés) sobre los marcadores neurobiológicos de la resiliencia en pacientes con trastorno de estrés postraumático (PTSD). En el caso de un participante con PTSD que no mejoró bajo los tratamientos farmacológicos con Paroxetine, fue sometido a tratamientos de CBT que condujeron a una reducción en el ritmo cardíaco, en el ritmo respiratorio, el equilibrio simpático, y en la conductancia de la piel y cortisol (Norte et al., 2011). Además, el tratamiento de CBT redujo los síntomas de PTSD y aumentó las puntuaciones de auto-reporte en resiliencia y apoyo social (Shastri, 2013). Esto nos confirma que la recuperación de una experiencia estresante puede surgir por dos

vías, por las intervenciones psicoterapéuticas (como los programas de inoculación de estrés) o por intervenciones psicofarmacológicas (como el uso de la droga Prazosin que puede ayudar a reducir los síntomas del estrés crónico y puede facilitar la recuperación de este). Considerando el enfoque de esta revisión, este estudio intenta responder la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las intervenciones psicofarmacológicas y psicoterapéuticas que reducen el estrés crónico y facilitan la recuperación al estrés?

## Método

Para responder a esta pregunta de investigación, inicialmente revisé 77 artículos académicos publicados en revistas científicas revisadas por pares sobre ambas modalidades de intervención, utilizando las bases de datos EBCOHOST, ProQuest Central y PsycINFO. Utilicé varias combinaciones de palabras clave en la búsqueda de artículos dentro de estas tres bases de datos. Las palabras claves utilizadas en las búsquedas fueron centradas en ambas intervenciones, incluyendo “intervención farmacológica, intervención psicofarmacológica, intervención psicoterapéutica.” Combiné estas palabras claves con términos que se centran en el estrés, como “resiliencia al estrés y neurobiología del estrés.” Realicé la búsqueda de artículos considerando publicaciones en el lenguaje inglés y español. También construí búsquedas usando el vocabulario controlado de cada base de datos. Para fines de enmarcar la teoría y proveer definiciones operacionales, incluí una pequeña cantidad de artículos teóricos y manuales, así como artículos de revisión, según lo consideré necesario. Identifiqué artículos adicionales mediante la revisión de referencias de los artículos.

Los criterios de inclusión de este estudio se limitaron a considerar artículos que: (1) reportan datos empíricos sobre uno de los dos enfoques de intervención para reducir

el estrés crónico y/o facilitar la recuperación del estrés, (2) son sobre estudios con humanos, (3) fueron publicados en inglés o español y (4) fueron publicados en revistas académicas revisadas por pares. Dado que este artículo es una revisión de literatura narrativa, excluí los artículos que no se ajustaban a este enfoque. En específico, excluí artículos sobre estudios de animales que estuvieran enfocados en el agotamiento (Burnout), artículos sobre la resistencia o tolerancia al estrés en vez de la resiliencia al estrés y no sobre la percepción del fenómeno en vez del tratamiento estratégico y otros que no se ajustaban al enfoque de esta revisión. Las poblaciones bajo estudio en los artículos revisados consistieron en estudios con humanos de todas las edades, nacionalidades, sexo y otras categorías. Además, no excluí artículos por consideraciones del diseño o método (cuantitativo, cualitativo, o experimental) de la investigación.

Se seleccionaron 41 artículos para enmarcar el problema de investigación y subsiguientemente identificar las intervenciones psicoterapéuticas y psicofarmacológicas. Los datos de estos artículos fueron resumidos y codificados. Dentro de esta investigación, no se realizó una evaluación cualitativa de cada estudio, principalmente porque el objetivo fue describir la mayor cantidad de intervenciones de ambas modalidades, dentro del alcance de esta investigación. Las intervenciones encontradas se dividieron por modalidad y se sintetizaron. Luego se identificaron los vínculos entre cada intervención y las implicaciones de éstos para la reducción y recuperación del estrés crónico.

## Resultados

### Intervenciones psicoterapéuticas

**Terapia de inoculación de estrés (SIT).** La SIT es un adiestramiento de tres

fases. La primera fase implica una reestructuración cognitiva que incluye la psicoeducación y la preparación para el proceso aprendizaje. La segunda fase implica la adquisición de habilidades de afrontamiento, donde se enseñan y ensayan nuevas habilidades de afrontamiento. La tercera fase implica la aplicación de estas habilidades de afrontamiento en presencia de factores de estrés, que se intensifican gradualmente (Meichenbaum, 1985). Los participantes se "inoculan" hacia el estrés traumático practicando la gestión de su respuesta a niveles más bajos de estrés. El objetivo principal de SIT es reducir la exaltación en respuesta al estrés. SIT se puede clasificar como una técnica basada en la terapia cognitivo conductual (CBT) (Vakili, Brinkman, Morina & Neerinx, 2014). Los enfoques de las intervenciones mediante la SIT son: 1) el adiestramiento conductual con exposición, 2) el adiestramiento de relajación con bio-retro-comunicación y 3) el enfoque de autoconciencia (mindfulness).

**Reducción del estrés basado en la autoconciencia (Mindfulness).** En un estudio que utilizó la resonancia magnética funcional (fMRI) para monitorear los rasgos de atención (enfoque experiencial vs autoenfoco de narrativa) en el programa de Reducción del Estrés basado en la Autoconciencia (MBSR, por sus siglas en inglés), se examinaron las diferencias entre un grupo de meditadores novatos con otro grupo que participó de un curso intensivo de 8 semanas de meditación sobre la autoconciencia (Farb et al., 2007). Farb y colegas (2007) encontraron que la inexperiencia de los participantes con diferentes formas de autoconciencia puede limitar la capacidad de revelar con precisión las formas funcionales y neuralmente distintas de la autoconciencia. Los participantes del programa MBSR exhibieron reducciones en la activación prefrontal medial y aumento de la activación de la ínsula y cortes laterales prefrontales durante las condiciones

experienciales vs. narrativas (Farb et al., 2007). En otro estudio longitudinal de intervención de 8 semanas, con pre y post prueba de MRI, se encontraron reducciones en el volumen de materia gris en la amígdala baso-lateral derecha después de las ocho semanas de adiestramiento (Davidson y McEwen, 2012). En ambos casos se pudo observar que las alteraciones relacionadas con la plasticidad en las regiones del cerebro implicadas al estrés pueden ocurrir con tan sólo ocho semanas de adiestramiento de meditación consciente.

**Enfoque en individuos de edad avanzada.** El envejecimiento puede contribuir a las respuestas adversas al estrés cuando existen bajos niveles de resiliencia en el sujeto. Como ha sido señalado previamente en este escrito, la acumulación de desgaste causada por las experiencias diarias y los principales factores de estrés de la vida pueden interactuar con la constitución genética y predisponer las experiencias tempranas de la vida para producir diferencias individuales en las enfermedades relacionadas con la edad (Lavretsky, 2010). La terapia cognitivo-conductual es una intervención típica para programas de resiliencia en esta población. El programa de adiestramiento en resiliencia es un programa progresivo de 5 días que provee experiencias para que los participantes mejoren su resiliencia personal mediante la autoestima, el control, el propósito en la vida, las relaciones interpersonales y los grupos de apoyo (Lavretsky, 2010). Estos ejercicios pueden ser una intervención eficaz para limitar el impacto del estrés sobre la inmunidad en las poblaciones de edad madura o ancianos estresados a nivel crónico (Burns y Lord, 2007), e incluir ejercicios de mindfulness (Fava y Rafanelli, 2005).

**SMART.** El programa SMART (Stress Management and Resilience Training) es un programa que involucra 2 horas de adiestramiento realizados en una o dos

sesiones. El programa SMART es un programa adaptado de la Terapia de Atención e Interpretación (AIT, por sus siglas en inglés) (Sood et al., 2011). Las investigaciones sugieren que la atención humana instintiva y desmedidamente se centra en las amenazas, se involucra en el marco psicológico del tiempo, y predispone al pensamiento excesivo a los esfuerzos ineficaces hacia la supresión del pensamiento y a la respuesta evasiva. Los talleres SMART buscan crear nuevas interpretaciones en los participantes que deben conducir hacia la cultivación de percepciones positivas tales como la gratitud, la compasión, la aceptación, el perdón, meditación de respiración con ritmo y la resignificación de eventos (Sood et al., 2011).

**FOCUS.** Además de los programas de resiliencia dirigidos a individuos, existen programas de intervención para promover la resiliencia en grupos, como el FOCUS (Families OverComing Under Stress). FOCUS fue diseñado para familias militares, pero ha sido utilizado por la Agencia Federal de Manejo de Emergencias (FEMA) para promover la resiliencia en familias no-militares quienes han sufrido estrés crónico por eventos ambientales de pérdida (Saltzman et al., 2011). El programa comienza con una evaluación de auto-reporte el cual determina el estatus de la familia en cuanto a sus niveles de estrés y luego promueve mecanismos de resiliencia mediante ocho adiestramientos enfocados en: (1) proveer psico-educación y mentoría de desarrollo, (2) desarrollar narrativas compartidas en grupo, (3) mejorar la concientización y el entendimiento de la familia, (4) mejorar la empatía y comunicación entre la familia, (5) construir esperanza y confianza, (6) apoyar el liderazgo, la coordinación y efectividad de los padres, (7) apoyar la comunicación abierta y (8) mejorar las destrezas de resiliencia en familias selectas (Saltzman et al., 2011).

**Intervenciones tecnológicas.** En las últimas dos décadas han surgido herramientas útiles para realizar los programas de intervención basados en la realidad virtual (VR). Existen programas de resiliencia con asistencia tecnológica que consisten en: interacciones persona-computadora, conceptos centrados en la tecnología, la bio-retro-comunicación y las tecnologías que utilizan señales fisiológicas como entradas y salidas (interacción fisiológica) (Vakili, Brinkman, Morina & Neerincx, 2014). Los programas que integran la tecnología en sus intervenciones, realizan un monitoreo de sueño, una exposición al ambiente del VR con niveles de control, un juego de narrativa de familia, un aparato de bio-retro-comunicación, una aplicación móvil con un asistente virtual de inteligencia artificial y un adiestramiento que involucra la realización de tareas mientras se induce el miedo (Vakili et al., 2014). Este adiestramiento busca reducir la excitación mientras se realiza una tarea empleando destrezas de relajación durante el estado de estrés, al utilizar la imagen competitiva, en donde el individuo le re-atribuye un significado positivo a una memoria negativa, mediante el cambio de creencias claves y el apoyo social (Vakili et al., 2014).

**Intervenciones no-clínicas y no programadas.** A diferencia de programas como el SMART y el FOCUS que son intervenciones clínicas y psicoterapéuticas, existen varias estrategias de intervención que promueven la resiliencia del estrés que no requieren intervenciones programadas. Algunas de las estrategias que pueden ser realizadas fuera de una clínica son el ejercicio, la práctica de técnicas de relajación y sesiones de ejercicio físico incluyendo la risa y la motivación. El ejercicio voluntario puede producir neuroplasticidad en el sistema serotoninérgico central, lo que ayuda a limitar el impacto conductual de los aumentos agudos de la serotonina durante el estrés (Greenwood &

Fleshner, 2011). El ejercicio puede contrarrestar los déficits inducidos por el estrés en la neurogénesis y el comportamiento, e incluso puede mejorar la memoria (Castilla et al., 2014). Los altos niveles de autorregulación del ejercicio dan como resultado un impacto positivo en la probabilidad de participación voluntaria en futuros ejercicios (Gerber et al., 2015). Sin embargo, combinar el ejercicio con una dieta alta en grasa es una limitación a este enfoque, que afecta los resultados positivos del ejercicio en atenuar el estrés oxidativo postprandial (Canale et al., 2014). Mediante la medición de las inmunoglobulinas secretoras A (IgA), (una medida del funcionamiento del sistema inmunológico) se ha encontrado que individuos con poco sentido de humor demuestran tener niveles bajos de A (IgA) y altos niveles de estrés, mientras que individuos con altos niveles de humor demuestran tener niveles bajos de estrés y niveles altos de A (SIgA) (Kuiper et al., 1993). El yoga y la meditación también pueden ser utilizados como técnicas de relajación para atenuar el estrés, mejorar el afecto y desarrollar resiliencia (Sarkissian, Trent, Huchting, & Khalsa, 2018).

### **Intervenciones psicofarmacológicas**

**Benzodiazepinas.** Cuando un individuo es expuesto a un estresor de forma crónica, el estrés puede desarrollarse en un trastorno de ansiedad. Un tratamiento efectivo para tratar la ansiedad es el uso de las Benzodiazepinas (Chen et al., 2011). A pesar de que las Benzodiazepinas tiende a crear dependencia ante sus usuarios, es una intervención que promueve la recuperación a los efectos adversos del estrés creando así una resiliencia farmacológica al estrés (Kumar et al., 2013).

**Citalopram.** Para la población de individuos en la edad madura, se ha encontrado que ciertos antidepresivos aumentan la resiliencia de los sujetos de esta población quienes están en alto riesgo

con estrés crónico. Por ejemplo, se ha encontrado que 10 mg de Citalopram promueve la resiliencia y disminuye los niveles de estrés y angustia (Lavretsky, 2010).

**Agonistas del receptor 5-HT1A.** Dado a que los receptores de la 5-HT1A se relacionan con la emoción, los receptores antagonistas del 5-HT1A podrían inducir efectos antidepresivos y ansiolíticos que, por lo tanto, son efectivo para atender los efectos sintomatológicos conductuales inducidos por el estrés (Mandrioli et al., 2010). Existen varios receptores agonistas parciales de 5-HT1A, como la Bupropiona (un agente ansiolítico no-Benzodiacepino), la Tansospirona (es un derivado de la azapirona con efectos ansiolíticos similar a la Bupropiona), y la Diazepam (un ansiolítico que inhibe la activación del eje HPA y otros cambios metabólicos inducidos por el estrés) (Kumar et al., 2013).

**Inhibidor de la ciclooxigenasa.** Otro inhibidor a las respuestas del eje de HPA son los ácidos de prostaglandinas. La Ciclooxigenasa es una enzima que convierte ácidos araquidónicos en prostaglandinas. De esta forma, el Naproxen y la Rofecoxib atenúan el estrés oxidativo mediante la inhibición de la Ciclooxigenasa, que por efecto inhibe la liberación de prostaglandina (Kumar et al., 2013). Por lo tanto, los inhibidores de la Ciclooxigenasa son una alternativa farmacológica para promover la resiliencia.

**Antioxidantes.** Dado a que el estrés oxidativo corre un rol importante en la patogénesis del Alzheimer, los antioxidantes suplementarios, como los antioxidantes en hierbas que reducen los efectos del estrés y los macro-nutrientes dietéticos que fortalecen el sistema de defensa antioxidante, han ocupado una gran relevancia investigativa en los últimos años. Algunos de los macro-nutrientes dietéticos que fortalecen el sistema de

defensa antioxidante son la vitamina C, la vitamina E y la caroteno (Li, Shen & Ji, 2012). Algunas de las hierbas antioxidantes son panaxginseng (estimula la ACTH y la producción de Cortisol), withania somnifera (estimula la ACTH y la producción de Cortisol), rhodiola rosea (mantiene equilibrio en el eje de HPA), y la azadirachta indica (retrasa la supresión inducida por el estrés de la actividad gamma glutamil transpeptidasa en tejidos linfoides) (Kumar et al., 2013). Los efectos terapéuticos de estos suplementos generan una adaptación generalizada que normaliza la respuesta fisiológica y contrarrestan los cambios biológicos (alteración de la azúcar en la sangre, el peso adrenal y los niveles de cortisol) que emergen de la exposición al estrés extremo. Por lo tanto, el manejo del estrés mediante suplementos antioxidantes, como las hierbas y los suplementos dietéticos, son un mecanismo de acción que promueve la resiliencia al estrés.

**Antidepresivos tricíclicos.** Se ha encontrado que la exposición al estrés crónico puede afectar los ciclos de sueño y promueve la depravación del sueño (Dougall y Baum, 2012). Los antidepresivos tricíclicos como la trazodona, la mirtazapina, la doxepina y la amitriptilina también son recetados como tratamientos para el insomnio, por tener efectos sedativos que inhiben la ansiedad y limitan la alteración en la actividad locomotora (Kumar et al., 2013). De esta forma, al disminuir los niveles de estrés y ansiedad, los antidepresivos podrían ser una intervención que promueve la resiliencia de forma temporera, ya que limita algunos de los efectos adversos del estrés (Ver Apéndice 1).

## Conclusión

Las estrategias de intervención revisadas en este artículo fueron programas clínicos-terapéuticos o de tratamiento farmacológico, con la excepción de la intervención no-clínica. El campo de las

intervenciones de resiliencia al estrés se dirige hacia la creación de mecanismos para aumentar emociones positivas, el afrontamiento y la recuperación del estrés. A pesar de que estos son aspectos importantes, son implementadas de forma aisladas, de modo temporal y carecen de un enfoque longitudinal. Luego de revisar de forma exploratoria el funcionamiento de las intervenciones de resiliencia al estrés, se hace observable la carencia de integración en los acercamientos. Un acercamiento cohesivo para estas intervenciones podría fomentar conductas de prevención, promover la capacidad de recuperación al estresor y proveer el desarrollo de destrezas de adaptación útiles a largo plazo. Las intervenciones preventivas, de afrontamiento y de recuperación podrían emplearse simultáneamente, integrando medidas terapéuticas, psicoeducación y prácticas saludables reforzadas continuamente. Además, como vimos en el caso de North (2011) las intervenciones no pueden ser de una talla única para todos, el participante cuya respuesta al estrés no mejoró luego de utilizar Paroxetine, mejoró significativamente al recibir las terapias de CBT. También se deben considerar mecanismos de acción que promueven la resiliencia al estrés que no son clínicos como el humor, el ejercicio y la motivación (Canale et al., 2014), y alternativas que no son fármacos como los suplementos antioxidantes, las hierbas y los suplementos dietéticos. Estos pueden integrarse para complementar las intervenciones antes, durante o después del estrés crónico (Li, Shen y Ji, 2012). Por lo tanto, las intervenciones de resiliencia al estrés podrían ser holísticas al integrar múltiples acercamientos, para fomentar competencias y conductas que aumenten los niveles de prevención y recuperación del estrés crónico. Uno de los retos que existe actualmente en el campo de las intervenciones de resiliencia al estrés, es que no se consideran los aspectos evaluativos sobre la medición de relación lineal entre las intervenciones de resistencia

al estrés. Futuras investigaciones podrían explorar cuáles son los factores individuales que influyen sobre el éxito de tratamientos con las modalidades de intervención psicoterapéuticas, farmacológicas y holístico.

## Referencias

- Baum, A. (1990). Stress, intrusive imagery, and chronic distress. *Health Psychology, 9*(6), 653-675.
- Bisht, K., Sharma, K., & Tremblay, M. È. (2018). Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress, 9*, 9-21.
- Burns, V. E., & Lord, J., M. (2007). Stress and exercise: getting the balance right for aging immunity. *Exercise and Sport Sciences Reviews, 35*, 35-39.
- Canale, R. E., Farney, T. M., Mccarthy, C. G., & Bloomer, R. J. (2014). Influence of acute exercise of varying intensity and duration on postprandial oxidative stress. *European Journal of Applied Physiology, 114*(9), 1913-1924. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-014-2912-z>.
- Cannon, W. B. (1914). The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researchers. *American Journal of Physiology, 25*, 256-282.
- Castilla-Ortega, E., Rosell-Valle, C., Pedraza, C., Rodríguez, d. F., Estivill-Torrús, G., & Santín, L. J. (2014). Voluntary exercise followed by chronic stress strikingly increases mature adult-born hippocampal neurons and prevents stress-induced deficits in 'what-when-where' memory. *Neurobiology of Learning and Memory, 109*, 62-73.
- Cohen, S., Kamarck, T., and Mermelstein,

- R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 386-396.
- Cozma, S., Dima-Cozma, L. C., Ghiciuc, C. M., Pasquali, V., Saponaro, A., & Patacchioli, F. R. (2017). Salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 50(2), e5577. Epub February 06, 2017. <https://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20165577>
- Chen K. W., Berger C. C., Forde D. P., D'Adamo C., Weintraub E., Gandhi D. (2011). Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry*, 11, 90.
- Davidson, R. J., & McEwen, B. S. (2012). Social influences on neuroplasticity: Stress and interventions to promote well-being. *Nature Neuroscience*, 15(5), 689-695.
- Dougall, A. L., & Baum, A. (2012). Stress, health, and illness. In A. Baum, T. A. Revenson, and J. E. Singer (Eds.), *Handbook of Health Psychology (2nd ed.)* (pp. 53-78). New York, NY: Taylor & Francis.
- Farb, N. A. S., Segal, Z. V., Mayberg, H., Bean, J., McKeon, D., Fatima, Z., & Anderson, A. K. (2007). Attending to the present: mindfulness meditation reveals distinct neural modes of self-reference. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(4), 313-322. Retrieved by: <http://doi.org/10.1093/scan/nsm030>
- Fava, G. A., Ruini, C., & Rafanelli, C. (2005). Well-being therapy of generalized anxiety disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74, 26-30.
- Fleshner, M., Maier, S. F., Lyons, D. M., & Raskind, M. A. (2011). The neurobiology of the stress-resistant brain. *Stress: The International Journal On The Biology Of Stress*, 14(5), 498-502. doi:10.3109/10253890.2011.596865
- Franklin, T. C., Wohleb, E. S., Zhang, Y., Fogaça, M., Hare, B., & Duman, R. S. (2018). Persistent increase in microglial RAGE contributes to chronic stress-induced priming of depressive-like behavior. *Biological Psychiatry*, 83(1), 50-60.
- Gerber, M., Lindwall, M., Brand, S., Lang, C., Elliot, C., & Pühse, U. (2015). Longitudinal relationships between perceived stress, exercise self-regulation and exercise involvement among physically active adolescents. *Journal of Sports Sciences*, 33(4), 369-380.
- Greenwood, B. N., & Fleshner, M. (2011). Exercise, Stress Resistance, and Central Serotonergic Systems. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 39(3), 140-149.
- Greff, M. J., Levine, J. M., Abuzgaia, A. M., Elzagallaai, A. A., Rieder, M. J., & van Uum, S. H. (2019). Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. *Clinical biochemistry*, 63, 1-9.
- Henckens, M. J., Deussing, J. M., & Chen, A. (2019). The role of the CRF-urocortin system in stress resilience. In *Stress Resilience* (pp. 233-256). Academic Press.
- Juliana, N. S., Wan, N., Santos, S., Patricia-Paes, A. F., Eliane, C. C., Caramelli, P., Lupien, S. J. (2016). Cross-country discrepancies on public understanding of stress concepts: Evidence for stress-management psychoeducational programs. *BMC Psychiatry*, 16 doi:

- <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-0886-6>.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2018). The role of early life stress in HPA axis and depression. In *Understanding Depression* (pp. 71-80). Springer, Singapore.
- Kuiper, N. A., Martin, R. A., & Olinger, L. J. (1993). Coping humour, stress and cognitive appraisals. *Canadian Journal of Behavioral Science*, 25(1), 81-96.
- Kogler, L., Müller, V., I., Chang, A., Eickhoff, S. B., Fox, P. T., Gur, R. C., & Derntl, B. (2015). Psychosocial versus physiological stress-meta-analyses on deactivations and activations of the neural correlates of stress reactions. *NeuroImage*, 119, 235-251. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.059>
- Kumar, A., Rinwa, P., Kaur, G., & Machawal, L. (2013). Stress: Neurobiology, consequences and management. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 5(2), 91-97.
- Lavretsky, H. (2010). Resilience, Stress, and the Neurobiology of Aging. *Psychiatric Times*, 27(9), 10-14.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. New York, NY: Springer.
- Li, F.J., Shen, L., & Ji, H. F. (2012). Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and  $\beta$ -carotene and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Journal of Alzheimers Disease*, 31, 253- 8.
- Mandrioli R., Mercolini L., Raggi M. A. (2010). Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: An analytical point of view. *Current Drug Metabolism*, 11, 815-29.
- Mariotti A. (2015). The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future science OA*, 1(3), FSO23. doi:10.4155/fso.15.21
- Meichenbaum, D. (1985). *Stress Inoculation training*. Pergamon.Norte CE, Souza GG, Pedrozo AL. (2011). Impact of cognitive-behavior therapy on resilience-related neurobiological factors. *Revista Psiquiatria Clínica*. 38, 43-50.
- Pruessner, J.C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., Dagher, A., Lupien, S.J., (2010). Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 179-191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.016>.
- Russo, S. J., Murrough, J. W., Han, M. H., Charney, D. S., & Nestler, E. J. (2012). Neurobiology of resilience. *Nature Neuroscience*, 15(11), 1475-1484.
- Saltzman, W. R., Lester, P., Beardslee, W. R., Layne, C. M., Woodward, K., & Nash, W. P. (2011). Mechanisms of risk and resilience in military families: Theoretical and empirical basis of a family-focused resilience enhancement program. *Clinical child and family psychology review*, 14(3), 213-230.
- Sarkissian, M., Trent, N. L., Huchting, K., & Khalsa, S. B. S. (2018). Effects of a kundalini yoga program on elementary and middle school students' stress, affect, and resilience. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 39(3), 210-216.
- Selye, H. (1984). *The stress of life*. New York, NY: McGraw-Hill.
- Shastri, P. C. (2013). Resilience: Building

- immunity in psychiatry. *Indian Journal of Psychiatry*, 55(3), 210-224.
- Sood, A., Prasad, K., Schroeder, D., & Varkey, P. (2011). Stress management and resilience training among Department of Medicine faculty: a pilot randomized clinical trial. *Journal of General Internal Medicine*, 26(8), 858-861.
- Tomiyama, A. J. (2019). Stress and obesity. *Annual review of psychology*, 70, 703-718.
- Torrezan, R., Malta, A., de Souza Rodrigues, W. D. N., dos Santos, A. A., Miranda, R. A., Moura, E. G., Lisboa, P. C. & de Freitas Mathias, P. C. (2019). Monosodium l-glutamate- obesity onset is associated with disruption of central control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system. *Journal of neuroendocrinology*, e12717.
- Tracey, I., (2005). Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 478-487. Retrieved by: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2005.06.010>.
- Vakili, V., Brinkman, W., Morina, N., & Neerinx, M. A. (2014). Characteristics of successful technological interventions in mental resilience training. *Journal of Medical Systems*, 38(9), 1-113. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10916-014-0113-2>.
- Wood, C. S., Valentino, R. J., & Wood, S. K. (2017). Individual differences in the locus coeruleus-norepinephrine system: relevance to stress-induced cardiovascular vulnerability. *Physiology & Behavior*, 172, 40-48.

Apéndice I

Tabla 1: Características de las estrategias de intervención de resiliencia al estrés

Tipo de Intervención	Enfoque de las intervenciones de resiliencia	Estrategias de las intervenciones
Intervención psicoterapéutica	Cantidad de Intervenciones por modalidad  Artículos sobre intervenciones psicoterapéuticas (N = 6/13)	Psicoeducación, ensayo de habilidades de afrontamiento en presencia del estresor, <i>mindfulness</i> , terapia CBT, tratamiento SIT, relajación estructurada con respiración diafragmática, desarrollo de narrativas compartidas en grupo, creación y cohesión de grupos de apoyo, intervención basado en la realidad virtual, control de excitación mediante la imagen competitiva y el adiestramiento cognitivo.
Intervención farmacológica	Artículos sobre intervenciones farmacológicas (N = 6/13)	Benzodiacepinas, Citalopram, agonistas del receptor 5-HT <sub>1A</sub> , inhibidor de la Ciclooxygenasa, antioxidantes y antidepresivos tricíclicos.
Intervención no-clínica	Artículos sobre intervenciones no-clínicas (N = 1/13)	El ejercicio, la práctica de técnicas de relajación y sesiones de ejercicio físico incluyendo la risa, el yoga, la motivación, la meditación y la respiración profunda.