Edusfarm 8 *(2016), 99-118*
ISSN: 1886-6271

Rebut: 29 de setembre de 2016
Acceptat: 28 d'octubre de 2016

MECANISMES FISIOLÒGICS DE LA RESILIÈNCIA

Tresserra Guix, Anna;[1] Rabanal Tornero, Manel
Secció de Fisiologia. Departament de Bioquímica i Fisiologia
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Universitat de Barcelona

Resum
La resiliència és l'habilitat per desenvolupar una adaptació exitosa en un individu exposat a factors biològics de risc o a esdeveniments de vida estressants i sortir-ne enfortit. La majoria de les persones demostren tenir una habilitat natural important per a la resiliència, però no totes responen de la mateixa manera davant d'una adversitat. L'objectiu del treball ha estat estudiar si es coneixen els mecanismes fisiològics de què disposa l'organisme per desenvolupar la resiliència i els factors que la condicionen. Per assolir l'objectiu s'ha fer una cerca bibliogràfica. Els resultats obtinguts mostren que existeixen quatre determinants clau per explicar la resiliència: els factors genètics, els epigenètics, els socials i els fisiològics. En conclusió, l'organisme disposa de circuits fisiològics per a desenvolupar la resiliència. No obstant això, calen molts més estudis per a establir els mecanismes definitius.

Paraules clau: resiliència, estrès, fisiologia, psicologia.

Resumen
La resiliencia es la habilidad para desarrollar una adaptación exitosa en un individuo expuesto a factores biológicos de riesgo o acontecimientos estresantes de la vida y salir fortalecido. La mayoría de las personas demuestran tener una habilidad natural para la resiliencia, pero no todas ellas responden del mismo modo ante una adversidad. El objetivo del trabajo ha sido estudiar los mecanismos fisiológicos de que dispone el organismo para desarrollar la resiliencia, así como los factores que la condicionan. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica. Los resultados obtenidos muestran que existen cuatro factores determinantes claves para explicar la resiliencia: factores genéticos, epigenéticos, sociales y fisiológicos. Así pues, el organismo dispone de circuitos fisiológicos para desarrollar la resiliencia. No obstante, hacen falta más estudios para establecer los mecanismos definitivos.

Palabras clave: resiliencia, estrés, fisiología, psicología.

Abstract
Resilience is the capacity of an individual exposed to biological factors, stressful life events or risk to successfully adapt. Most people have a natural resilience, but not all respond in the same way in the face of adversity. The aim of this study has been to study the physiological mechanisms the human body can use to develop resilience. Achieving this aim has involved bibliographic research. The main results obtained show that there are four key factors which explain resilience: genetic, epigenetic, social, and physiological. In conclusion, the body has physiological circuits by which it develops resilience. However, more studies are needed to establish the specifics.

Keywords: resilience, stress, physiology, psychology

[1] Graduada en farmàcia. tresse8@hotmail.com

©Universitat de Barcelona

1. Introducció

1.1. Concepte de resiliència

El terme *resiliència* prové del vocable llatí *resili*, que significa 'tornar enrere', 'ressaltar', 'rebotar'. Inicialment, es va definir la resiliència com aquella habilitat per a desenvolupar una adaptació exitosa en un individu exposat a factors biològics de risc o esdeveniments de vida estressants (Curtis *et al.*, 2003).

Igualment, les ciències socials han utilitzat aquest terme per a caracteritzar aquelles persones que, tot i néixer i viure en situacions d'alt risc, es desenvolupen psicològicament de forma sana i exitosa. Posteriorment, la resiliència va ser definida com l'habilitat per a ressorgir de l'adversitat, adaptar-se, recuperar-se i accedir a una vida significativa i productiva (Iraurgi *et al.*, 2011).

A la taula 1 es detalla el concepte de resiliència aplicat a la psicologia a partir de diverses definicions. En l'actualitat, no hi ha consens sobre quina és la més adequada. Aquestes definicions es troben classificades en tres grups (Iraurgi *et al.*, 2011):

a) Definicions que bàsicament se centren en les circumstàncies externes afavoridores del desenvolupament de la resiliència.
b) Definicions que plantegen el subjecte com el principal actiu de la seva pròpia recomposició.
c) Definicions de caràcter integrador, és a dir, que tenen en compte tant les influències de l'entorn com les fortaleses del propi individu.

1.2. Resiliència i salut mental

En l'àrea de la salut mental, la psicopatologia defineix com a resiliència emocional el conjunt de trets de la personalitat i dels mecanismes cognitius desenvolupats per un individu que li confereixen protecció enfront de les situacions adverses i que impedeixen el desenvolupament d'un trastorn mental.

Taula 1. Principals definicions de resiliència.

TIPUS	DEFINICIÓ
Centrades en l'entorn	Procés d'enfrontament a esdeveniments vitals estressants o desafiants que proporcionen a l'individu una protecció i habilitats d'enfrontament addicionals a les que ja tenia prèviament a la ruptura resultant de l'esdeveniment (Richardson *et al.*, 1990).
Centrades en el subjecte	Capacitat de recuperar-se i mantenir una conducta adaptativa després de l'abandonament o la incapacitat inicial en començar un esdeveniment estressant (Garmezy *et al.*, 1991).
	Habilitat per a ressorgir de l'adversitat, adaptar-se, recuperar-se i accedir a una vida significativa i productiva (Grotberg, 2006).
	La resiliència és la resistència enfront de la destrucció, és a dir, la capacitat de protegir la pròpia integritat sota pressió i, més enllà de la resistència, la capacitat per a construir un conductisme vital positiu a pesar de les circumstàncies difícils (Vanistendael, 1994).
	Capacitat humana universal d'afrontar les adversitats de la vida, superar-les o fins i tot transformar-se per elles. La resiliència és part del procés evolutiu i ha de ser promoguda des de la infantesa (Grotberg, 1995).

(Continua a la pàgina següent.)

©Universitat de Barcelona

	Tret psicològic que és vist com un component de la capacitat individual d'assolir l'èxit en condicions d'adversitat i que pot ser desgastat o reforçat per l'adversitat (Kaplan, 1999).
	Procés de superar els efectes negatius de l'exposició del risc, enfrontament exitós de les experiències traumàtiques i el fet d'evitar les trajectòries negatives associades amb el risc (Fergus *et al.*, 2005).
	Capacitat d'alguns subjectes de, tot i haver nascut i viure en condicions d'alt risc, desenvolupar-se psicològicament sans i socialment exitosos (Manciaux *et al.*, 2003).
Integradores	Història d'adaptacions exitoses en l'individu que s'ha vist exposat a factors biològics de risc o a esdeveniments de la vida estressants; a més amés, implica l'expectativa de continuar amb una baixa susceptibilitat a futurs estressos (Luthar *et al.*, 1999).
	Conjunt de processos socials i psíquics que possibiliten tenir una vida sana vivint en un medi insà (Rutter *et al.*, 1993).
	Combinació de factors que permeten a un ésser humà poder afrontar i superar els problemes i adversitats de la vida (Suárez, 1996).
	Concepte genèric que es refereix a una àmplia varietat de factors de risc i la seva relació amb els resultats de la competència. Pot ser producte d'una conjunció entre els factors ambientals, el temperament i un tipus d'habilitat cognitiva (Osborn, 1994).
	Procés dinàmic que comprèn l'adaptació positiva dins del context d'una adversitat significativa (Luthar *et al.*, 2000).
	Fenomen caracteritzat per obtenir bons resultats tot i les serioses amenaces per a l'adaptació o el desenvolupament (Masten, 2001).
	Manifestació de l'adaptació positiva malgrat les adversitats significatives en la vida (Luthar *et al.*, 2003).
	Patrons d'adaptació positiva en un context de riscos o adversitats significatius (Masten *et al.*, 2003).

D'aquesta manera, la resiliència es considera un procés dinàmic de desenvolupament que permet una adaptació positiva per aconseguir un funcionament competent enfront d'un trauma i/o un estrès sever i perllongat.

El camp de la investigació en l'àrea de la salut mental ha estat dominat al llarg dels anys per estudis encaminats a determinar el risc i la vulnerabilitat de desenvolupar malalties mentals. Tot i això, en els darrers anys hi ha hagut un canvi de paradigma, consistent a analitzar no tant les causes de la malaltia com els factors i els mecanismes que estimulen les persones a mantenir les condicions de salut, o bé recuperar-se quan s'enfronten a adversitats al llarg de la seva vida. L'estudi d'aquests factors i mecanismes mediadors de les respostes s'ha realitzat en diferents nivells, que van des de la identificació de les condicions socials fins a les habilitats psicològiques i les respostes fisiològiques dels individus (Rutten *et al.*, 2013).

La posada en marxa d'aquests processos i el seu nivell d'eficàcia depenen dels factors individuals següents:

a) El nivell de salut mental previ a l'esdeveniment.
b) La velocitat i la intensitat amb què es presenta l'alteració després de l'esdeveniment.
c) La velocitat i el moment d'instal·lació de la recuperació.
d) El nivell de salut mental posterior a l'exposició i en relació amb la resposta.

Tenint en compte els aspectes anteriors, les trajectòries d'aquests processos seran diferents segons les característiques de cada individu. Així, podem observar des d'una declinació progressiva de la salut mental després de l'esdeveniment, sense presentar

©Universitat de Barcelona

una recuperació al llarg del temps, fins a una declinació després de l'exposició en què l'individu es recupera ràpidament per tornar als nivells de salut mental que tenia abans de l'exposició a l'esdeveniment.

A aquesta darrera resposta se l'anomena «creixement posttraumàtic» i és una forma d'adaptació que apareix com un èxit de l'individu, com a resultat d'haver comprès millor la situació perquè ha pogut implementar un canvi de la perspectiva, la qual cosa li permetrà respondre de manera eficaç a esdeveniments similars futurs (figura1).

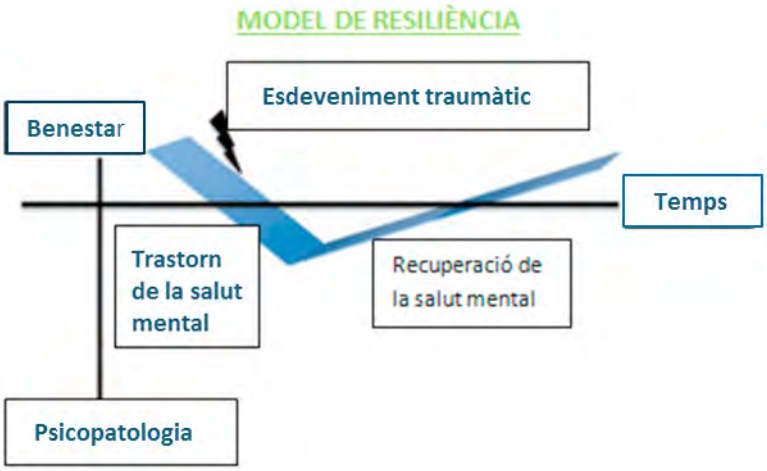

Figura 1. Model de resiliència a partir del creixement posttraumàtic (Rutten *et al.*, 2013).

1.3. L'estrès

Podem definir l'estrès com el conjunt de respostes que experimenta un organisme envers els canvis i els estímuls que atempten contra l'homeòstasi, entenent-la com la tendència al manteniment de l'equilibri i de l'estabilitat interns en els diferents sistemes biològics, des d'una cèl·lula o un organisme fins a un ecosistema (enciclopèdia.cat, 2016).

Per tant, l'estrès constitueix un mecanisme fisiològic necessari, especialment quan es troba en la fase aguda. No obstant això, l'estrès crònic indueix alteracions en el cervell i en el funcionament de l'organisme. Aquí és on apareix el concepte d'al·lòstasi, introduït per Sterling i Eyer l'any 1988, que es refereix al procés actiu mitjançant el qual l'organisme respon als canvis diaris, mantenint l'homeòstasi i, per tant, l'equilibri dinàmic de benestar (Sterling *et al.*, 1988). Quan la magnitud dels canvis supera la capacitat adaptativa de l'organisme, el cervell i l'organisme poden patir conseqüències en les funcions fisiològiques, psicològiques i conductuals. Per entendre els mecanismes mitjançant els quals el cervell, com a òrgan principal, i l'organisme en la seva totalitat actuen enfront l'estrès, és important diferenciar els nivells de necessitats humanes i quines conseqüències s'esdevenen quan no són satisfetes (taula 2).

©Universitat de Barcelona

Taula 2. Nivells de necessitats humanes i les seves conseqüències quan no se satisfan (González, 2004).

NIVELL	NECESSITATS	CONSEQÜÈNCIES
BIOLÒGIC	Alimentació, defensa, integritat i procreació.	Mort de l'individu o de l'espècie.
PSICOLÒGIC	Estimulació, seguretat i amor.	Trastorns mentals.
SOCIAL	Comunicació, comprensió, acceptació, tracte amable i reconeixement.	Hostilitat, marginació i disminució de l'autoestima.
CULTURAL	Interessos legítimament personals.	Frustració, desmotivació.
ESPIRITUAL	Valors: empatia, compassió, solidaritat...	Frustració de la vocació de servei: laboral, professional i religiós.

1.3.1. Fisiologia de l'estrès

L'estrès activa un conjunt de reaccions que impliquen respostes fisiològiques i relacionades amb la conducta, que permeten a l'organisme respondre a l'agent estressant de la manera més adaptativa possible. El cervell és l'òrgan central en l'elaboració i l'execució de la resposta a l'estrès i, per tant, és el principal responsable de la posada en marxa i del control i la regulació dels mecanismes de la resiliència.

El cervell permet a l'organisme percebre el conjunt d'estímuls i respondre posteriorment als diferents nivells d'estrès (ambientals i biològics), i determina tant respostes fisiològiques com conductes complexes. D'aquesta manera, en tot procés de resposta a l'estrès hi ha dos processos generals: en primer lloc, l'anàlisi de l'agent que produeix la situació estressant i, seguidament, la síndrome general d'adaptació (Curtis *et al.*, 2003).

L'anàlisi de l'agent estressant comprèn les fases següents:

a) Recepció de l'agent estressant i filtració de les informacions sensorials per part del tàlem. L'organisme està diàriament exposat a un gran nombre de situacions que li generen estrès, i és per aquest motiu que es troba permanentment entre dues situacions fisiològiques oposades: potencialitat del dany envers protecció i remoció d'aquest dany (Feinberg, 2008).
b) Programació de la reacció envers aquest estrès. En aquest cas, hi participen l'escorça prefrontal (implicada en la presa de decisions, l'atenció i la memòria a curt termini) i el sistema límbic, que realitza una anàlisi comparativa entre la nova situació i els records; és a dir, que la resposta enfront de l'estrès es farà en funció de l'experiència (Kloet, 2007).
c) Activació de la resposta de l'organisme: via amígdala (memòria emocional) i via l'hipocamp (memòria explicativa). Aquesta resposta posa en joc el sistema hipotàlem-hipòfisi-glàndula suprarenal (HHA), així com el locus ceruli (LC) (D'Alessio, 2013).

©Universitat de Barcelona

Seguidament, té lloc la síndrome general d'adaptació, que consta de les fases següents:

a) La primera és la fase d'alerta: en reacció a un agent estressant, en què l'hipotàlem estimula les glàndules suprarenals per secretar adrenalina amb l'objectiu de subministrar energia en cas d'urgència. A partir d'aquesta secreció adrenèrgica es donarà un conjunt de respostes en l'organisme, com un augment de la freqüència cardíaca, vasodilatació i un augment de l'estat d'alerta, que també es produeix per l'acció de la noradrenalina alliberada per l'LC (Curtis *et al.*, 2003).

b) La segona és la fase de defensa, que es dóna només quan l'estrès es manté: les glàndules suprarenals secreten l'hormona cortisol, que té la finalitat de mantenir la concentració de glucosa en sang per tal de nodrir els músculs, el cor i el cervell. D'una banda, l'adrenalina subministra energia, i de l'altra, el cortisol assegura la renovació de les reserves. Aquesta fase és, per tant, una fase de resistència, en què l'organisme intenta suportar aquesta situació (D'Alessio, 2013; McEwen, 2008).

El principal estímul per a la secreció de cortisol per part de les glàndules suprarenals és l'adenocorticotropina hipofisiària (ACTH), que alhora està regulada pel factor alliberador de corticotropina de l'hipotàlem (CRH), un mediador central que s'allibera en situacions d'estrès i que activa l'eix HHA (figura 2). El nucli paraventricular de l'hipotàlem (NPVH) és l'integrador final de la resposta a l'estrès. Les neurones d'aquest nucli produeixen la CRH, que estimula l'ACTH i aquesta estimula la producció de cortisol de les glàndules suprarenals. En contrapartida, el cortisol alliberat inhibeix la seva pròpia síntesi, inhibint així la síntesi i l'alliberació d'ACTH i de CRH. En aquest sentit, el cortisol és una hormona «antiestrès» que apaga els processos biològics provocats per l'estrès quan l'individu ha trobat una bona resposta adaptativa.

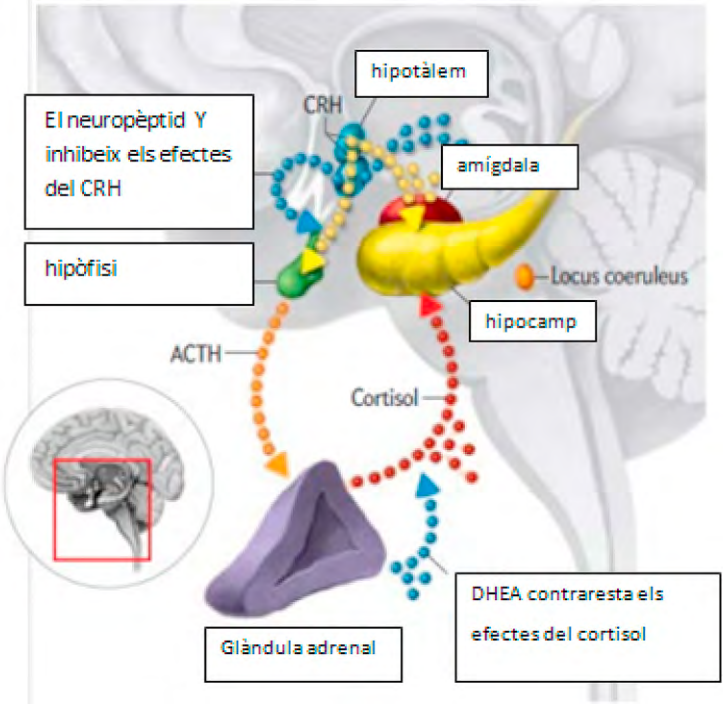

Figura 2. Mecanismes fisiològics i reguladors de l'organisme en resposta a l'estrès (Gary, 2011).

©Universitat de Barcelona

L'eix HHA és el sistema central de la mediació de respostes biològiques enfront de l'estrès, però no actua sol, sinó que també hi ha altres sistemes que participen en aquest procés, com el sistema nerviós simpàtic, mitjançant l'alliberació de catecolamines i neurotransmissors excitadors, i el sistema immunitari mitjançant la producció de citocines proinflamatòries (D'Alessio, 2013). Per tant, la reciprocitat de les interaccions entre el sistema immunitari i el sistema nerviós central constitueix un altre element regulador, el funcionament alterat del qual pot estar en l'origen de determinades malalties (D'Alessio, 2013; McEwen, 2008). En contrapartida, el sistema nerviós parasimpàtic contraresta l'acció del simpàtic, fet que provoca el descens de l'alliberació de les citocines proinflamatòries. De manera similar, la dehidroepiandrosterona (DHEA) secretada per les glàndules suprarenals s'oposa als efectes del cortisol, i nivells elevats d'aquest, alhora, inhibeixen la secreció d'ACTH i CRH (figura 2).

Així mateix, la resposta de l'eix HHA envers l'estrès està modulada quant a intensitat i duració per la concentració de cortisol que actua en l'hipocamp, sent com són les neurones hipocàmpiques molt sensibles a l'excés o a la insuficiència d'aquest glucocorticoide. La variació en l'eficàcia d'aquest sistema de regulació podria explicar les diferències individuals de la reactivitat enfront de l'estrès. Veiem, doncs, que cada funció té la seva oposada, la qual cosa és un intent del sistema de mantenir l'homeòstasi. El desequilibri en aquesta xarxa funcional podria tenir repercussions en les principals funcions de l'organisme: cardiovasculars, cerebrals, metabòliques i immunològiques.

c) La tercera fase és la d'esgotament o relaxació i es dóna quan la situació d'estrès persisteix i és acompanyada d'una alteració hormonal crònica. Si la situació persisteix, les hormones secretades són menys eficaces i es comencen a acumular en la circulació sanguínia, fet que tindrà un impacte negatiu sobre la salut (26-28).

1.3.2. L'estrès crònic

L'estrès reiterat genera, en la fase d'esgotament, una hipercortisolèmia crònica. En models animals, s'ha demostrat que pot ser neurotòxica per a les estructures cerebrals vulnerables, com ara l'hipocamp (McEwen, 2002). La neurotoxicitat es manifesta a nivell de l'hipocamp per una atròfia de les neurones. Aquesta atròfia hipocàmpica secundària implicaria d'una manera més àmplia (Sapolsky, 2000; Sheline *et al.*, 2002):

1) Una disminució de la neurogènesi.
2) Una disminució de la síntesi de factors neurotròfics com el derivat del cervell (BDNF), que inhibeix l'apoptosi cel·lular.
3) Un augment del glutamat que genera un increment de l'excitotoxicitat.
4) Una neurotoxicitat deguda a la hipercortisolèmia, que produeix una disminució de la neuroplasticitat, inicialment reversible i més endavant permanent.

En l'home, la disminució del volum de l'hipocamp s'ha correlacionat amb (Dhikav *et al.*, 2007):

1) El nivell de cortisol.

©Universitat de Barcelona

2) La intensitat i la durada de la depressió.
3) La durada de l'exposició a l'estrès en cas d'estrès posttraumàtic (PTSD).

1.3.3. Hipercortisolèmia crònica i depressió

Les pertorbacions de l'eix HHA són l'anomalia neuroendocrina més sovint descrita en psiquiatria i, particularment, en el curs dels episodis depressius severs en què s'ha posat en evidència, per la gran majoria dels estudis, una hipersecreció de cortisol (Duval, 2008).

Cal recordar que l'eix corticotròpic presenta una activitat circadiària amb un pic màxim de secreció a primera hora del matí i una disminució cap a la mitjanit. A més a més, hi ha una secreció pulsativa d'uns noranta minuts. El test més utilitzat per explorar l'activitat del feix corticotròpic en psiquiatria és el de la dexametasona (DST). La dexametasona és un corticoide sintètic que per raons cronobiològiques s'administra a la mitjanit, ja que aquesta és l'hora del mínim de l'activitat de l'eix HHA, i el seu efecte dura 24 hores. La dexametasona inhibeix la secreció de cortisol endogen estimulant els receptors glucocorticoides de la hipòfisi i de l'hipotàlem. Una absència de supressió, o DST positiu, significa una hiposensibilitat dels receptors de glucocorticoides secundària a la hipersecreció de cortisol, i és això el que s'observa en casos d'estrès crònic i de depressió severa (Duval, 2008).

1.3.4. Activitat de l'eix HHA i estrès posttraumàtic (PTSD)

L'activitat de l'eix corticotròpic en el PTSD és molt diferent de l'observada en la depressió o en els atacs de pànic: s'ha comprovat una disminució en la secreció de cortisol i un augment de l'activitat dels receptors glucocorticoides hipofisiaris (Yehuda, 2000).

L'activitat HHA en el PTSD es caracteritza per una secreció basal normal i una hipersensibilitat dels receptors glucocorticoides hipofisaris, que són independents del temps transcorregut després del trauma. La hipòtesi és que la hipersensibilitat dels receptors glucocorticoides existia abans del trauma i no de manera secundària a aquest, i, per tant, seria un mecanisme protector que impediria la neurotoxicitat d'una hipercortisolèmia crònica amb una relaxació de les estructures cerebrals vulnerables.

2. Objectius

El terme *resiliència* s'utilitza tradicionalment en el camp de la física per fer referència a la resistència dels materials que es dobleguen sense trencar-se per recuperar després la situació o forma original.

Es diu que un grup o individu té una resiliència adequada quan pot sobreposar-se a determinats esdeveniments adversos en la seva vida i, fins i tot, sortir-ne enfortit (Curtis *et al.*, 2003). En l'actualitat, la resiliència s'acostuma a estudiar des de la psicologia positiva, que se centra en les capacitats, els valors i els atributs positius dels éssers humans, i no en les debilitats o patologies, com ho fa la psicologia tradicional (Iraurgi *et al.*, 2011).

La majoria de nosaltres demostrem tenir una habilitat natural important per a la resiliència. Tot i així, la biologia de la resiliència és d'una complexitat enorme. Ara bé, si la resiliència forma part de l'*statu quo* per a la gran majoria de nosaltres:

©Universitat de Barcelona

— Què succeeix amb aquells individus que no són capaços de sobreposar-se als traumes emocionals i s'aturen en un estat d'ansietat i depressió?
— Per què hi ha persones amb més capacitat de resiliència que d'altres?
— Es pot explicar un comportament resilient únicament des de l'experiència o l'actitud, o existeixen mecanismes fisiològics que predisposen un individu a superar les adversitats amb més facilitat?

Per aquest motiu, l'objectiu del present treball és intentar donar resposta a alguna d'aquestes preguntes mitjançant l'estudi i la recerca d'informació dels principals mecanismes fisiològics que estan implicats en la resposta de l'organisme a esdeveniments adversos.

3. Disseny del treball

La metodologia emprada per a la realització d'aquest treball s'ha basat fonamentalment en la recerca bibliogràfica d'informació relacionada amb la resiliència.

La introducció consisteix en una descripció de certs aspectes clau a l'hora d'entendre i situar en context la resiliència, tant pel que fa a les definicions i a la seva relació amb la salut mental com a aquells mecanismes amb què pugui estar lligada. Per tal de dur-la a terme, s'ha anat recopilant i escollint tota la informació a partir de publicacions sobre la resiliència i la resposta de l'organisme enfront de l'estrès.

A l'apartat de resultats i discussió, s'exposen i s'analitzen els diferents factors que participen en la capacitat de resiliència d'un individu, agrupant-los, segons la bibliografia consultada, en quatre determinants fonamentals: factors genètics, epigenètics, socials i fisiològics.

La recerca de tota la informació emprada s'ha portat a terme mitjançant bases de dades com PubMed i servidors electrònics com UpToDate, Elsevier i Medline. En la cerca, s'han emprat paraules clau com *resilience*, *stress*, *stress disorder*, *depression*, *endocrine system and stress*, *nervous system and stress* i combinacions múltiples d'aquestes paraules.

Finalment, s'han redactat les conclusions segons els principals aspectes que es coneixen avui en dia sobre la resiliència, a partir de la recerca d'informació realitzada.

4. Resultats i discussió

La resiliència és l'habilitat de desenvolupar una adaptació exitosa en un individu exposat a factors biològics de risc o esdeveniments de vida estressants (Curtis *et al.*, 2003). Els determinants de la resiliència són complexos, ja que inclouen factors genètics, epigenètics, socials i fisiològics.

Així doncs, en els individus resilients, les variables intrínseques interaccionen amb les ambientals i amb les conductes apreses per a resoldre determinades situacions adverses, evitant o prevenint un trastorn psiquiàtric. Per tant, podem entendre la resiliència com una funció o propietat complexa dels sistemes biològics que operen en els diferents nivells o sistemes d'organització dels éssers vius (des del molecular i cel·lular fins al social i d'adaptació ambiental). La resiliència permet a l'organisme adaptar-se a les situacions i als canvis permanents: d'una banda, manté l'homeòstasi de les funcions biològiques principals, i de l'altra, fa possible que el sistema torni a un estat previ de funciona-

©Universitat de Barcelona

ment fisiològic i adaptatiu quan un factor estressant prova un mal o una alteració (Rutten *et al.*, 2013).

4.1. Resiliència i factors genètics

En l'actualitat, es desconeixen la major part dels mecanismes genètics involucrats en la resiliència. No obstant això, sistemes com el serotoninèrgic han estat especialment estudiats per la seva relació amb les funcions de resiliència del sistema nerviós central (figura 3).

D'aquesta manera, el gen que codifica per la proteïna encarregada de la recaptació de serotonina (SERT o transportador de serotonina) ha estat considerat un bon marcador de la resiliència (Stein, 2008). Aquest gen presenta dues variants al·lèliques:

- **S: variant al·lèlica curta**, associada a una menor eficiència en la funció recaptadora del neurotransmissor serotonina i, per tant, a un major risc de patir depressió.
- **L: variant al·lèlica llarga**, associada a una millor resposta enfront de l'estrès, un menor risc de patir ansietat i depressió i, per tant, una resiliència major.

Per això, segons les combinacions d'aquests al·lels, ens podem trobar davant de tres tipus de subjectes:

- Portadors (LL): els més resilients.
- Portadors (SS): els menys resilients.
  Portadors (LS): els que estan en una situació intermèdia.

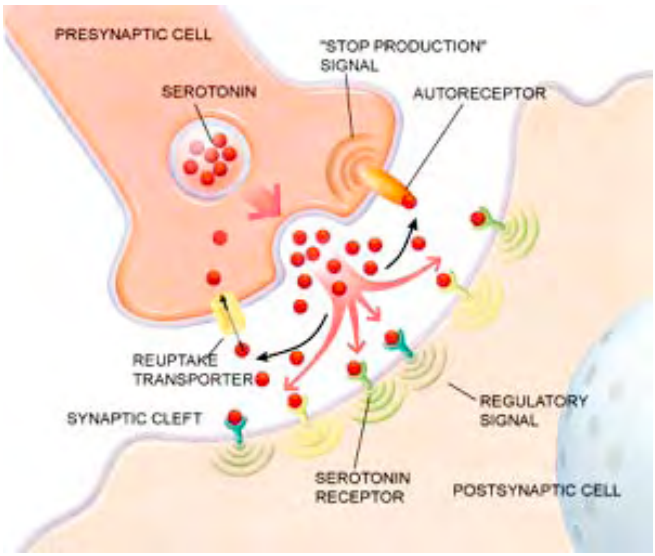

Figura 3. Sistema serotoninèrgic (Weinberger, 2016).

D'altra banda, se sap que la proteïna β-catenina està implicada en la resiliència. La β-catenina és una molècula coneguda per participar en diverses funcions cerebrals i que s'ha relacionat amb el control de determinades molècules que intervenen en la depres-

©Universitat de Barcelona

sió. Estudis efectuats en ratolins demostren que si s'incrementen els nivells de la proteïna β-catenina en les neurones D2 del nucli accumbens, una part del cervell implicada en l'addicció i la recompensa, els ratolins sotmesos a estrès no desenvolupen símptomes depressius i pràcticament no es distingeixen, quant al seu comportament, dels que havien viscut tranquil·lament (Dias, 2014).

Això és degut al fet que, a l'interior d'aquestes neurones, la β-catenina actua com un activador de l'expressió de Dicer-1, una proteïna que, alhora, participa en l'activació de diversos microRNA que impedeixen la síntesi proteica d'unes proteïnes denominades «antiresiliència» o «proteïnes depressives» (figura 4). Per tant, a majors nivells de β-catenina, major expressió de microRNAs, la qual cosa produiria un bloqueig més elevat de la síntesi de les proteïnes depressives, fet que portaria com a conseqüència final una major resiliència i un millor afrontament de les contrarietats. Aquest descobriment no és sorprenent, atès que el paper de la β-catenina en la depressió ja era conegut. De fet, les cinases GSK3, que controlen l'activitat de la β-catenina, són les dianes moleculars del liti, un conegut antidepressiu.

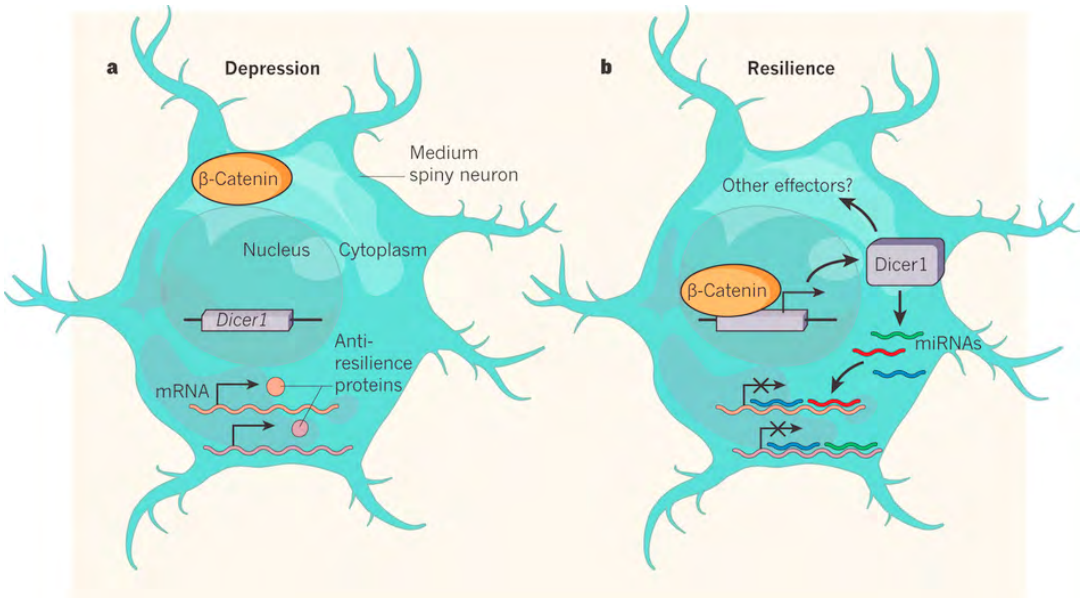

Figura 4. β-catenina i bloqueig de la síntesi de les proteïnes depressives (Dias, 2014).

4.2. Factors epigenètics de la resiliència

Actualment se sap que l'expressió d'un genotip es veu influenciada pel medi ambient. Per tant, per a una correcta expressió del genotip, és necessària una influència adequada del medi ambient. Els factors epigenètics són tots aquells canvis moleculars que afecten l'ADN sense modificar-ne el codi genètic, però que sí que alteren el grau d'expressió d'un determinat gen (D'Alessio, 2013).

El primer mecanisme epigenètic descrit va ser la metilació de l'ADN. També s'han descrit la modificació covalent de les histones, la metilació dels residus de lisina o la fosforilació dels residus de serina. Aquest canvis afecten l'estructura de la cromatina i provoquen el silenci o l'activació dels gens específics que regulen l'expressió gènica.

©Universitat de Barcelona

Els mecanismes epigenètics donen forma a les respostes a l'estrès de curta o de llarga durada i, fins i tot, aquests canvis epigenètics podrien afectar la generació següent. Quan una persona se sent estressada, l'expressió gènica de certes àrees del seu cervell pot aparèixer augmentada o disminuïda. Això s'esdevé a causa de les modificacions químiques de l'ADN, de les proteïnes reguladores dels nuclis de les neurones o de les histones. Nombrosos canvis induïts per l'estrès són adaptatius, mentre que d'altres poden resultar perjudicials.

En un estudi es van sotmetre ratolins de laboratori a situacions d'estrès repetides durant deu dies, i es va observar que els ratolins estressats s'evitaven entre ells, mostraven menys interès per aquelles situacions que abans els excitaven (caramels o sexe), eren menys intrèpids i, fins i tot, es van tornar obesos, ja que, tot i experimentar menys plaer pel menjar, ingerien més aliment. A l'hora d'examinar les diferències entre l'expressió gènica i l'organització estructural de l'ADN entre els ratolins resilients i els més sensibles, es va establir una connexió entre diverses respostes del comportament i alteracions moleculars específiques, totes elles en àrees cerebrals rellevants per al reconeixement de la recompensa. Totes aquestes alteracions incloïen diferències en la metilació de l'ADN, en els patrons d'addició de grups acetil o metil a les histones i en l'activitat de diversos factors de transcripció (Nestler, 2013).

Així mateix, es podia aconseguir que els ratolins sensibles es tornessin resilients bloquejant o induint modificacions epigenètiques en determinats gens o alterant els patrons d'expressió d'aquests gens a través de la imitació de les modificacions epigenètiques. Igualment, era possible alterar aquestes modificacions epigenètiques o l'expressió gènica dels ratolins resilients per convertir-los en més sensibles (Nestler, 2013).

Una qüestió a analitzar en el futur és si els animals hereten la vulnerabilitat epigenètica a l'estrès. Segons alguns estudis, les modificacions epigenètiques en l'esperma o els òvuls donen lloc a patrons aberrants en l'expressió gènica de la generació següent. Per exemple, s'ha demostrat que els ratolins mascles exposats a l'estrès tenen la prole més vulnerable.

4.3. Factors socials i resiliència

El factor social més àmpliament estudiat en la resiliència és la infància, referida com una etapa evolutiva de l'individu. Durant la infantessa, l'individu es troba exposat a nombrosos canvis que li impliquen grans riscos i una adaptació constant a les noves situacions que se li plantegen. Situacions com la conflictivitat familiar o problemes d'inadaptació o de desenvolupament poden constituir un risc per al menor, que pot arribar a sentir-se desemparat (Chana-García, 2007). Entre els factors de risc que poden dur l'infant a una manca o incapacitat d'adaptació amb el seu entorn s'han descrit:

— L'edat del nen.
— Tenir molts germans.
— Falta de preparació prèvia al procés.
— Presència de problemes de comportament.
— Historial previ de conflictes greus.
— Historial de maltractament físic.
— Historial de negligències o abusos sexuals.
— Presència de problemes psicopatològics greus previs.

©Universitat de Barcelona

A més a més, amb freqüència, els menors expressen problemes de conducta existents amb el seu entorn més proper. És a dir, podem trobar-nos amb:

— Problemes d'atenció relacionats amb hiperactivitat, impulsivitat o conductes agressives.
— Dificultats per expressar afecte, acompanyades de mentides, robatoris i/o trastorns de la conducta alimentària (sobretot anorèxia o bulímia nervioses).
— Trastorns de la son, conjuntament amb irritació, frustració, rebequeries i plors incontrolats.
— Conductes sexuals exagerades.
— Alteracions de la personalitat: irascibilitat, canvis d'humor, actituds de protecció o d'agressivitat cap a altres nens.
— Adopció de determinats estereotips socials i consum de tòxics.

La presència o l'absència d'aquests factors pot resultar un indicador del grau d'adaptació o inadaptació del menor i, en definitiva, de la resiliència i la seva capacitat de desenvolupar-se psicològicament sa i exitós, malgrat les situacions adverses del seu entorn social que puguin suposar una amenaça per a la seva integritat.

4.4. Factors fisiològics de la resiliència

La fisiologia de la resiliència és un procés complex. La forma en què les hormones i els diferents mediadors biològics relacionats actuen sobre les funcions cerebrals és a través de la modulació de les funcions de plasticitat neuronal. El teixit cerebral té l'habilitat de modificar permanentment la seva estructura i funció, fet que es coneix com a neuroplasticitat. En aquest sentit, l'estrès ha demostrat afectar la plasticitat i provocar canvis cerebrals que han estat vinculats amb funcions de protecció del dany, d'una banda, i amb afectació de l'aprenentatge i les emocions, de l'altra. Tot i així, no tots els subjectes tenen el mateix risc de desenvolupar una determinada patologia envers l'estrès perllongat. Alguns es mostren de manera natural més resilients que altres enfront de les mateixes adversitats. A continuació, es mostren els principals mecanismes fisiològics descrits en la resiliència d'acord amb la informació que es coneix en l'actualitat (D'Alessio, 2013).

4.4.1. Canvis estructurals del teixit nerviós

Les situacions perllongades d'estrès es caracteritzen per exercir efectes potencialment negatius sobre el cervell. En aquest sentit, l'estructura més afectada és l'hipocamp.

L'hipocamp és essencial en el processament de la seqüenciació temporal de la memòria; en el processament de la memòria episòdica, declarativa, espacial i contextual; en el control de les emocions (memòria emocional), de les memòries emocionals aversives i de la memòria vinculada a les addiccions (hipocamp-amígdala), i en el processament nociceptor del dolor (McEwen, 2008).

Des d'un punt de vista anatòmic, l'hipocamp forma part del sistema límbic, un conjunt d'estructures cerebrals que gestionen les respostes fisiològiques primitives (figura 5).

Comprèn des de l'hipotàlem fins a l'amígdala i forma una estructura corba que recorda un cavallet de mar (d'aquí el seu nom).

©Universitat de Barcelona

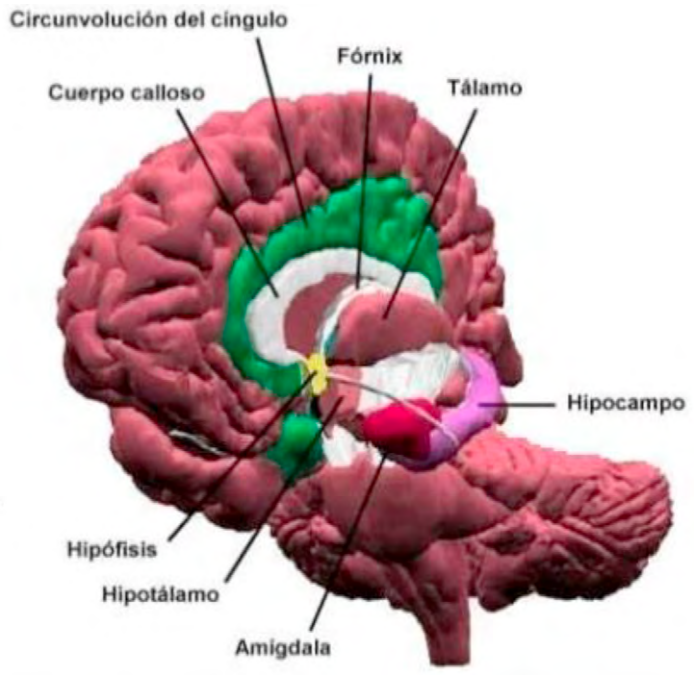

Figura 5. Situació de l'hipocamp en el sistema límbic.
Imatge extreta de: http://image.slidesharecdn.com/
sistemas-neurolgicos-sistema-limbico-2-1225120477762247-9/
95/sistema-limbico-2-728.jpg?cb=1268073185.

Els hipocamps es repeteixen simètricament en ambdós lòbuls temporals i estan constituïts per l'arquicòrtex, que rep la informació aferent de l'SNC des de l'escorça entorínica.

Histològicament, distingim: el gir dentat, format per cèl·lules granuloses, i les àrees de les neurones piramidals CA4, CA3, CA2 i CA1 (D'Alessio, 2013).

El circuit principal de l'hipocamp s'origina a l'escorça entorínica, que projecta a través de la via perforant el gir dentat. Des d'aquí, els axons de les cèl·lules granuloses contacten amb les neurones piramidals de CA3, i aquestes, a la vegada, amb les de CA1; el circuit finalitza en la mateixa escorça entorínica (figura 6).

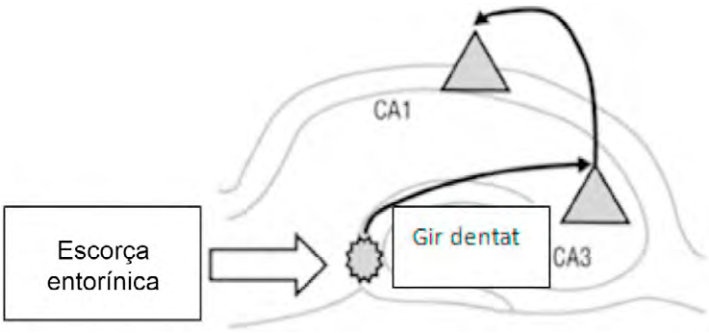

Figura 6. Circuit trisinàptic glutamatèrgic en l'hipocamp
(Scharfman *et al.*, 2007).

Aquest circuit, mediat fonamentalment pel neurotransmissor excitador glutamat, regula funcions cognitives i emocionals mitjançant la connexió hipocamp-amígdala.

©Universitat de Barcelona

Així mateix, l'hipocamp és una estructura altament sensible. Aquesta susceptibilitat està directament relacionada amb la seva elevada capacitat plàstica. Els fenòmens plàstics inclouen: la potenciació a llarg termini, la remodelació dendrítica, el recanvi sinàptic i la neurogènesi o naixement de noves neurones. Els canvis plàstics i funcionals propis del cervell sa permeten l'adaptació enfront de l'estrès, possibilitant així la recuperació de les funcions afectades, la qual cosa implica resiliència.

Els principals canvis estructurals que han estat relacionats amb la resiliència són la recuperació de la neurogènesi en el gir dentat junt amb la remodelació dendrítica hipocampal. Aquest descobriment ha generat un canvi de paradigma en la concepció del funcionament del cervell i, alhora, ha obert un camp en l'estudi de les cèl·lules mare pluripotencials i en la medicina regenerativa (Scharfman *et al.*, 2007).

Així mateix, diverses situacions clíniques, ambientals i neurobiològiques augmenten la neurogènesi hipocampal, i aquest increment ha estat proposat com a mecanisme d'acció dels antidepressius.

D'altra banda, els glucocorticoides actuen sobre les cèl·lules de l'hipocamp i modifiquen la plasticitat neuronal a través de dos subtipus principals de receptors:

- MC-1 (receptor per a mineralocorticoides de tipus 1).
- GC-2 (receptor per a glucocorticoides de tipus 2).

L'efecte dels glucocorticoides sobre el gir dentat està modulat pel glutamat i pels receptors NMDA, ja que el bloqueig farmacològic d'aquests receptors preveu els canvis en la neurogènesi induïts pels glucocorticoides. Així mateix, l'exposició perllongada a glucocorticoides indueix alteracions en la plasticitat de l'hipocamp, disminueix la neurogènesi i redueix el nombre de cèl·lules proliferatives en el gir dentat de l'hipocamp.

Es postula que els canvis descrits en la reorganització dendrítica tindrien com a objectiu protegir del dany potencial induït tant per l'estrès agut com pel crònic. Tot i així, l'exacerbació dels esmentats canvis durant l'estrès perllongat tindria implicacions clíniques conductuals i cognitives.

Els efectes de l'estrès i dels glucocorticoides han estat observats igualment en altres àrees del cervell. L'estrès repetit i perllongat també afecta àrees corticals involucrades en el processament de funcions complexes. Les més importants són l'escorça prefrontal i l'amígdala (Charney, 2004).

4.4.2. Mediadors neuroquímics de la resiliència

La neurogènesi i la plasticitat cerebrals, en general, estan regulades per un complex sistema de mediadors neuroquímics que inclouen diferents tipus de neurotransmissors, hormones i pèptids. Molts d'aquests mediadors químics també han estat vinculats a situacions clíniques com la depressió, l'ansietat i els trastorns cognitius.

4.4.2.1. Neurotransmissors

Els principals neurotransmissors implicats en la resiliència són la noradrenalina, la serotonina i la dopamina (D'Alessio, 2013).

©Universitat de Barcelona

— La *noradrenalina* (NA) és alliberada pel LC i està directament relacionada amb les funcions que mantenen l'estat d'alerta. Com a neurotransmissor principal del sistema nerviós simpàtic, la NA regula les funcions neurovegetatives simpàtiques:

- augmenta la pressió arterial,
- augmenta el flux sanguini als músculs actius disminuint l'aportació als òrgans innecessaris per a una activitat ràpida,
- incrementa de forma generalitzada el metabolisme cel·lular,
- facilita la mobilització de la glucosa cap al torrent sanguini,
- afavoreix la glicòlisi en el múscul i el fetge, i
- augmenta la força muscular i l'activitat mental.

La hiperactivitat de l'LC ha estat vinculada a una major susceptibilitat a l'estrès, facilitant els estats de hipervigilància, d'ansietat crònica i de depressió. Per tant, les funcions relacionades amb la resiliència són aquelles que redueixen l'activitat de l'LC, és a dir, les que fan minvar l'activitat adrenèrgica (D'Alessio, 2013).

— La *serotonina* (5-HT) és una indolamina que regula diverses funcions corticals vinculades a l'adaptació a l'estrès. El sistema cerebral 5-HT està involucrat en la regulació de l'estrès i l'ansietat: la serotonina actua a través dels receptors 5-HT1A exercint efectes ansiolítics i sobre els receptors 5-HT2A exercint ansiogènics. Per tant, una baixa activitat 5-HT1A podria predisposar a l'ansietat i a la depressió (Robinson *et al.*, 2009). Així mateix, s'ha demostrat que la hipercortisolèmia disminueix l'afinitat pel receptor 5-HT1A, i que una alta activitat del 5-HT2A predisposa a l'aparició de l'ansietat i la depressió.

En aquest sentit, els ISRS (inhibidors selectius de la recaptació de serotonina) i altres tipus d'antidepressius actuarien en aquest nivell contrarestant els efectes dels glucocorticoides.

— La *dopamina* (DA) actua directament sobre la conducta i la resposta a l'estrès, ja que regula les funcions de recompensa i de motivació. El descobriment de baixos nivells de DA en l'escorça prefrontal i en el nucli accumbens ha estat associat a una major predisposició de patir trastorns com ara dèficits cognitius, ansietat i comportaments més porucs (Bozzi *et al.*, 2000). A nivell cortical i subcortical, la DA està involucrada en la supressió de crisis epilèptiques, de manera que pot exercir funcions vinculades a la resiliència enfront d'aquest tipus d'estrès (Bozzi *et al.*, 2000).

4.4.2.2. Hormones

Com ja s'ha comentat en la introducció del present treball, la resiliència està directament relacionada amb els mecanismes de resposta de l'organisme enfront de l'estrès.

El CRH és clau en la mediació de la conducta de la por i, a més, inicia el senyal de l'eix hipotàlem-hipòfisi per a la alliberació d'ACTH i de cortisol per part de la glàndula suprarenal, en resposta a un estímul estressant. Així mateix, s'ha comprovat que l'augment persistent de la concentració de CRH predisposa a condicions com ara el trastorn d'estrès posttraumàtic, la depressió, l'ansietat i la por.

En aquest sentit, els estudis sobre la resiliència se centren en dos tipus d'hormones:

©Universitat de Barcelona

— La *dehidroepiandrosterona* (DHEA), que exerceix una acció antagonista als glucocorticoides i contraresta els efectes del cortisol. Per tant, podem dir que els subjectes amb una resposta baixa de DHEA a l'estrès tindran una major predisposició a la depressió (Pinnock *et al.*, 2009).

— Els *estrògens*, que disminueixen l'activitat de l'eix HHA. Tot i així, la seva exposició a llarg termini podria reduir l'afinitat pel receptor de 5-HT1A i augmentar així el risc de depressió i ansietat. És l'anomenat efecte dual dels estrògens. D'altra banda, els efectes aguts atenuen la resposta a l'estrès. S'ha demostrat que els estrògens indueixen l'expressió del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) i el neuropèptid Y (NPY), que són mediadors clau en la neuroplasticitat i, per tant, es comportarien com a neuroprotectors i afavoririen les funcions vinculades a la resiliència (McEwen, 2008).

4.4.2.3. Neuropèptids

Els principals neuropèptids implicats en la resiliència són:

— El *neuropèptid Y* (NPY), un pèptid que s'allibera com a cotransmissor i té la propietat d'inhibir l'alliberació presinàptica del glutamat. Per tant, el pèptid NPY exerceix efectes anticonvulsionants i neuroprotectors en l'hipocamp, relacionats amb una major resiliència del sistema. A més, s'ha vinculat a la patogènia de la depressió, i es creu que part del mecanisme d'acció dels fàrmacs antidepressius estaria relacionada amb la seva capacitat de provocar un augment de la transcripció del BDNF i l'NPY, mitjançant l'activació de factors de transcripció específics (Sajdyk *et al.*, 2008).

— El *factor neurotròfic derivat del cervell* (BDNF) és una neurotofina que indueix l'expressió del NPY, que té efectes positius sobre la neurogènesi, l'aprenentatge i la memòria. Aquest neuropèptid es troba àmpliament distribuït en el cervell, i nivells baixos estan relacionats amb diferents malalties neuropsiquiàtriques com l'epilèpsia del lòbul temporal, l'Alzheimer i altres afeccions neurodegeneratives com ara el Parkinson i la malaltia de Huntington. En la depressió, la concentració de BDNF també es troba disminuïda (Hu *et al.*, 2008).

5. Conclusions

Les principals conclusions del treball són:

— La resiliència és la capacitat d'adaptació dels individus enfront de situacions estressants, d'etiologia i durada diversa.

— La capacitat de resiliència d'un individu depèn fonamentalment de quatre factors determinants: factors genètics, epigenètics, socials i fisiològics.

— En l'actualitat, es desconeixen la major part de mecanismes genètics relacionats amb la resiliència. No obstant això, tant el gen que codifica per la proteïna encarregada de la recaptació de la serotonina com per la proteïna β-catenina estan implicats en la resiliència.

—La metilació de l'ADN i l'addició de grups acetil o metil en les histones són mecanismes epigenètics implicats en la resiliència.

— Els factors socials més àmpliament estudiats en la resiliència són la infància i els factors de risc que poden dur l'infant a una manca o incapacitat d'adaptació amb el seu entorn.

©Universitat de Barcelona

— Els factors fisiològics més estudiats quant a la resiliència fan referència a l'hipocamp, en relació amb l'efecte dels glucocorticoides sobre aquesta estructura i a la capacitat de regeneració de la neurogènesi en el gir dentat, així com la remodelació dendrítica hipocampal.

— La neurogènesi implicada en la resiliència està regulada per un complex sistema de mediadors neuroquímics que inclou fonamentalment neurotransmissors, hormones i neuropèptids.

6. Bibliografia

Bozzi, Y. *et al.* (2000) «Neuroprotective role of dopamine against hippocampal cell death». *The Journal of Neuroscience*, 20 (22), pp. 8643-8649.

Chana-García, C. (2007) «Promoviendo vínculos… tejiendo redes: claves para la inclusión social y educativa de la infancia en dificultades». *Trabajo Social Hoy*, 50, pp. 12-29.

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

Curtis, W.J. *et al.* (2003) «Moving research on resilience into the 21st century: theoretical and methodological considerations in examining the biological contributors to resilience». *Dev. Psychopathol*, 15 (3), pp. 773-810.

D'Alessio, L. (2013) *Mecanismos neurobiológicos de la resiliencia*. Buenos Aires, Polemos.

Dhikav, V. *et al.* (2007) «Is hippocampal atrophy a future drug target?». *Med Hypotheses*, 68, pp. 1300-1306.

Dias, C. (2014) «β-catenin mediates stress resilience through Dicer1/microRNA regulation». *Nature*, 516, pp. 51-55.

Duval, E. (2008) «Endocrinologie et psychiatric». *Encycl Méd Chir* (París, Elsevier). *Psychiatrie*, pp. 37-40.

Enciclopèdia.cat [Internet] (2016) *Enciclopèdia catalana*. Disponible a: http://enciclopedia.cat/EC-GEC-0114827.xml [accés: 10.2.2017].

Feinberg, A.P. (2008) «Epigenetics at the epicentre of modern medicine». *JAMA*, 299 (11), pp. 1345-1350.

Fergus, S. *et al.* (2005) «Adolescent resilience: A framework for understanding healthy development in the face of risk». *Annual Review of Public Health*, 26, pp. 399-419.

Garmezy, N. *et al.* (1991) «Resiliency and vulnerability to adverse developmental outcomes associated with poverty». *American Behavioral Scientist*, 34 (4), pp. 416-430.

González, R. (2004) «La unidad bio psico-socio-cultural y espiritual del hombre. Su importancia en la formacion del medico». *Revista Hospital Psiquiátrico Habana*, 1 (1), pp. 33-39.

Grotberg, E. (1995) *A guide to promoting resilience in children: strenghening the human spirit. The International Resilience Project*. La Haia, Bernard Van Leer Foundation, pp. 14-23.

——— (2006) «¿Qué entendemos por resiliencia?, ¿cómo promoverla?, ¿cómo utilizarla?», a Grotberg, E. *La resiliencia en el mundo de hoy. Cómo superar las adversidades*. Barcelona, Gedisa, pp. 17-57.

Hu, Y. *et al.* (2008) «BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation». *Journal of Neurochemistry*, 105, pp. 1-17.

Iraurgi, I. *et al.* (2011) «Evaluación del grado de desadaptación y del proceso de adecuación psicosocial de menores en desventaja social». *Proyecto 5737 del Programa BizkaiLab*. Disponible a: http://www.bizkailab.deusto.es/es/areasprioritarias/secundaria-03/infancia-adolescentes/ [accés: 10.2.2017].

Kaplan, H.B. (1999) «Toward an understanding of resilience: A critical review of definitions and models», a Glantz, M.D., Johnson, J.L. *Resilience and development: Positive life adaptations*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, pp. 38-39.

©Universitat de Barcelona

Kloet, R. (2007) «El estrés y el cerebro; desde la adaptación a la enfermedad. ¿Cómo la acción central de los glucocorticoides pasa de ser protectora a ser perjudicial?». *Información Científica Gador*, pp. 449-536.

Luthar, S.S. & Zigler, E. (1991) «Vulnerability and competence: A review of research on resilience in childhood», *American Journal of Orthopsychiatry,* 61 pp. 6-22.

Luthar, S.S. *et al.* (2000). «Research on resilience: Response to commentaries». *Child Development*, 71, pp. 573-575.

——— (2003). «Research on resilience. An integrative review», a Luthar, S.S. [ed.] *Resilience and vulnerability. Adaptation in the context of childhood adversitie*. Cambridge, RU: Cambridge University Press, pp. 336-340.

Manciaux, M. *et al.* (2003) «La reconstruction des adolescents: le concept de résilience». *Sauvegarde de l'Enfance*, 2, pp. 22-24.

Masten, A.S. (2001) «Ordinary Magic: Resilience Processes in Development». *American Psychologist*, 56, pp. 422-431.

Masten, A.S. *et al.* (2003) «A resilience framework for research, policy, and practice»,a Luthar, S.S. [ed.] *Resilience and vulnerability. Adaptation in the context of childhood adversitie*. Cambridge, RU: Cambridge University Press, pp. 77-82.

McEwen, B.S. (2002) «Cortisol, Cushing's syndrome, and a shrinking brain-new evidence for reversibility». *J Clin Endocrinol Metab*, 87, pp. 1947-1948.

——— (2008) «Central effects of stress hormones in Health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators». *Eur Journal Pharmacol*, 583, pp. 174-185.

Nestler, E.J. (2013) «El estrés deja su huella molecular». *Revista Investigación y Ciencia*, 59, pp. 66-69.

Osborn, A.(1994) *Resiliencia y estrategias de intervención*. Ginebra, BICE, pp. 25-27.

Pinnock, S.B. *et al.* (2009) «Synergistic effects of dehydroepiandrosterone and fluoxetine on proliferation of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult male rat». *Neuroscience*, 158(4), pp. 1644-1651.

Richardson, G.E. *et al.* (1990) «The resiliency model». *Health Education*, 1(6), pp. 1-12.

Robinson, O. *et al.* (2009) «Mood state moderates the role of serotonin in cognitive biases». *J Psychopharmacol*, 264, pp. 176-194.

Rutten, B. *et al.* (2013) «Resilience in mental Health: linking and neurobiological perspectives». *Acta Psychiatr Scand*, 128, pp. 3-20.

Rutter, M. *et al.* (1993) «Resilience: Some conceptual considerations». *Journal of Adolescent Health*, 14, pp. 626-631.

Sajdyk, T.J. *et al.* (2008) «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*, 28 (4), pp. 893-903.

Sapolsky, R. (2000) «Glucorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders». *Arch Gen Psychiatry*, 57, pp. 925-935.

Scharfman, H. *et al.* (2007) «Is more neurogenesis always better?». *Science*, 315, pp. 337-338.

Sheline, Y. *et al.* (2002) «The hippocampus and depression». *Eur Psychiatry*, 17 (3), pp. 299-305.

Stein, M.B. (2008) «Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience». *J Neurochem*, 107 (2), pp. 522-532.

Sterling, P. *et al.* (1988) «Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology», a Fisher, S., Reason, J. [ed] *Handbook of life stress, cognition, and health*. Chichester, RU: John Wiley & Sons, pp. 629-649.

Stix, G. (2011) «Claves de la resiliencia: cuando la tragedia nos golpea, la mayoría de nosotros nos sobreponemos de manera admirable. ¿De dónde procede tal capacidad?». *Investigación y Ciencia*, 416, pp. 15-19.

Suárez, E.N. (1996) «El concepto de resiliencia desde la perspectiva de la promoción de salud», a Kothiarenco, M.A., Álvarez, C., Cáceres, I. [comp.] *Resiliencia: Construyendo en adversidad*. Santiago de Xile, Ceanim, pp. 16-18.

©Universitat de Barcelona

Vanistendael, s. (1994) «La resiliencia: un concepto largo tiempo ignorado». *La infancia en el MMundo*, 5, pp. 3-7.

Weinberger, D. (2016) «Connecting Anxiety and Depression via the Serotonin Transporter Gene». *Psycheducation.og*. Disponible a: http://psycheducation.org/depression-is-not-a-moral-weakness/chapter-4-connecting-anxiety-and-depression-via-the-serotonin-transporter-gene/ [accés: 10.2.2017].

Yehuda, R. (2000) «Post-traumatic stress disorder: Diagnosis, management and treatment», a Nutt, D., Davidson, J.R.T., Zohar, J. [ed.] *Neuroendocrinology*. Londres, Martin Dunitz, pp. 53-67.

©Universitat de Barcelona