

Bases científicas y
aplicaciones clínicas de la psiconeuroinmunología
Parte I: Fundamentos de la PNIE



Dr. Tomás Álvaro Naranjo

Las lógicas

- La lógica de lo mental
 - no produce síntomas
 - psico-lógica
- La lógica del cuerpo
 - orgánica, celular
 - bio-lógica
- Neuro-lógica
- Inmuno-lógica
- Más allá del cuerpo: socio-lógica



No nos relacionamos con un mundo exterior objetivo, sino con una idea
De origen real (ext) o imaginario (int) la emoción siempre es real

Tormenta emocional

Tormenta magnética →

- III 1ª, amígdala hipocampo →
- tormenta endocrina →
- SNV →
- diarrea, estreñimiento, taquicardia, HTA, crisis pánico →
- ATM/tallo cerebral

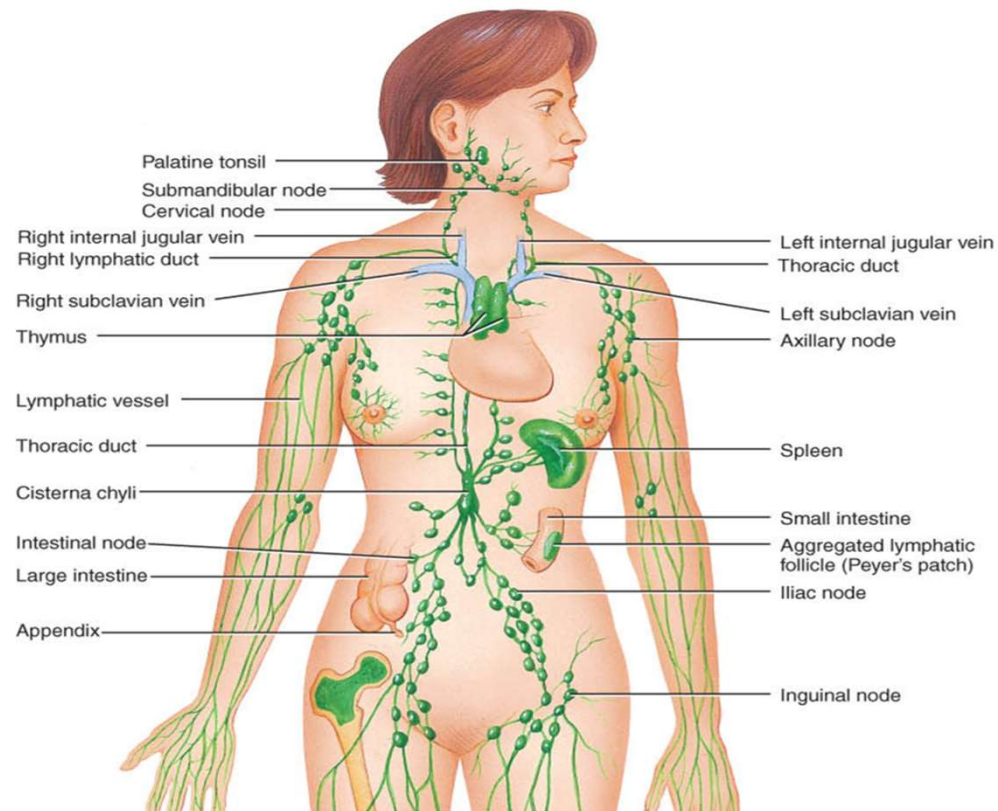


¿Qué es la psiconeuroinmunología?

...o cómo tomar consciencia de nuestra respuesta inmune.



El sistema inmune



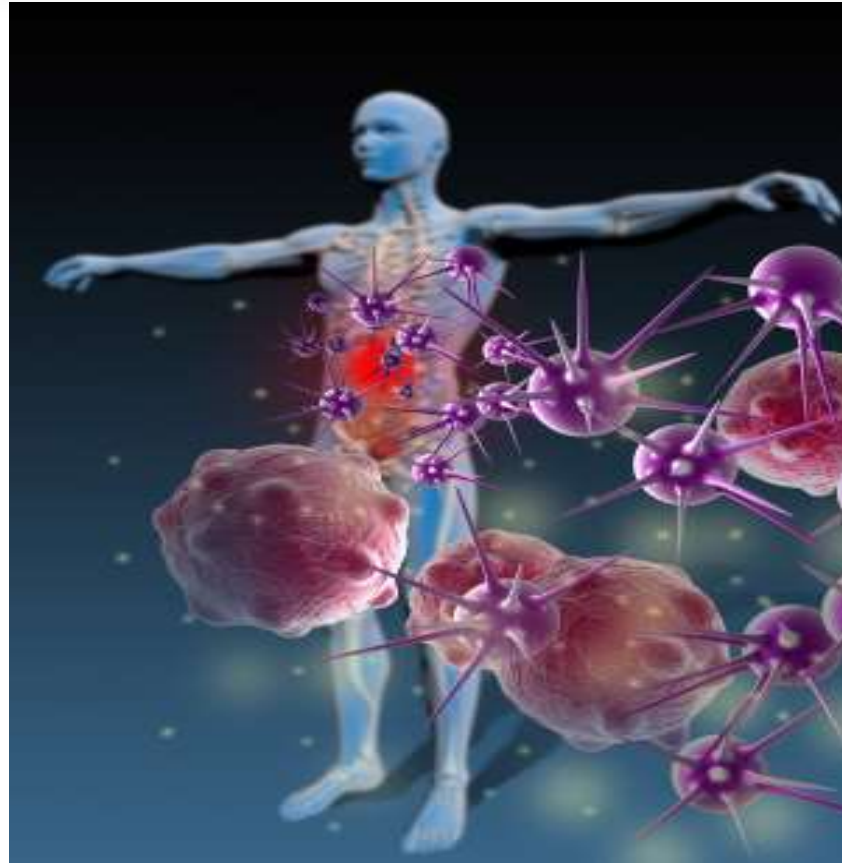
Emoción

- Experiencia consciente...
- ... de un conjunto de reacciones fisiológicas...
- ... que regulan la actividad de los sistemas biológicos.
- Cerebro emocional, más ligado al cuerpo que el cerebro cognitivo.



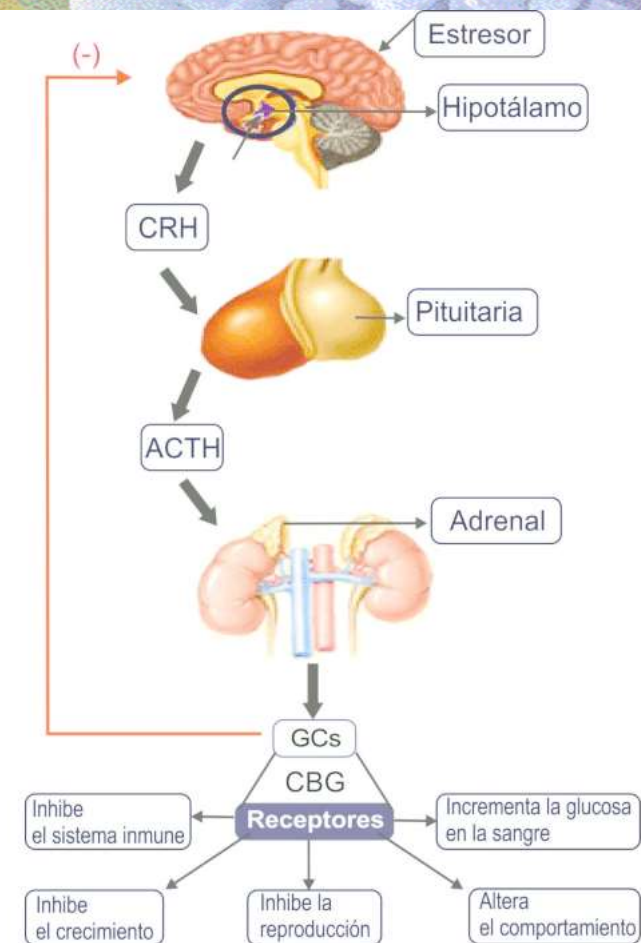
Más fácil acceder a las emociones a través del cuerpo que de la palabra

La vida no tiene sentido sin emociones



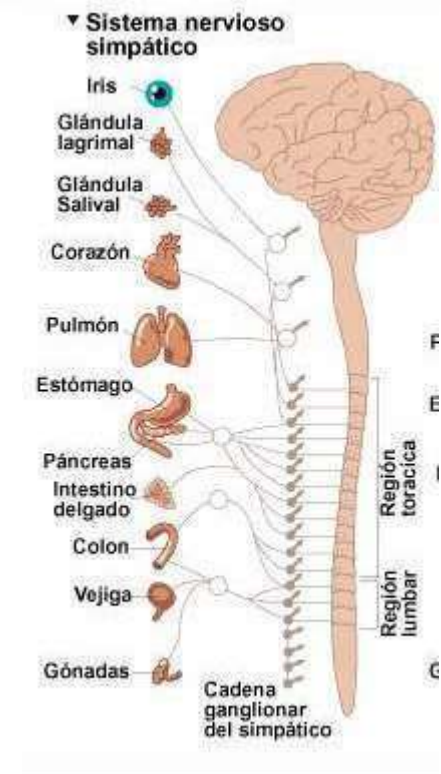
¿Cómo influyen las experiencias vitales en el curso de la enfermedad? 1/4

- Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA):
 - papel antiinflamatorio del cortisol y los andrógenos suprarrenales
 - los defectos del eje HPA inducen enfermedades inflamatorias crónicas



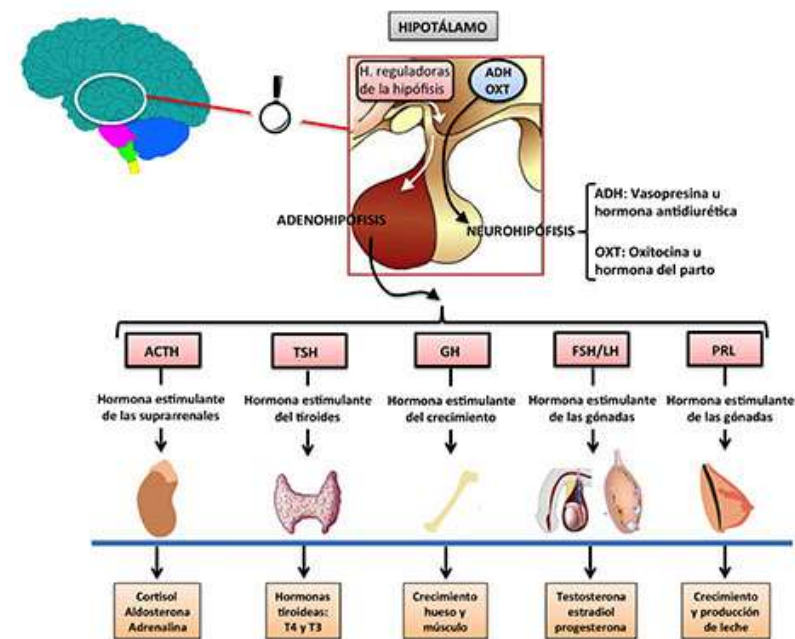
¿Cómo influyen las experiencias vitales en el curso de la enfermedad? 2/4

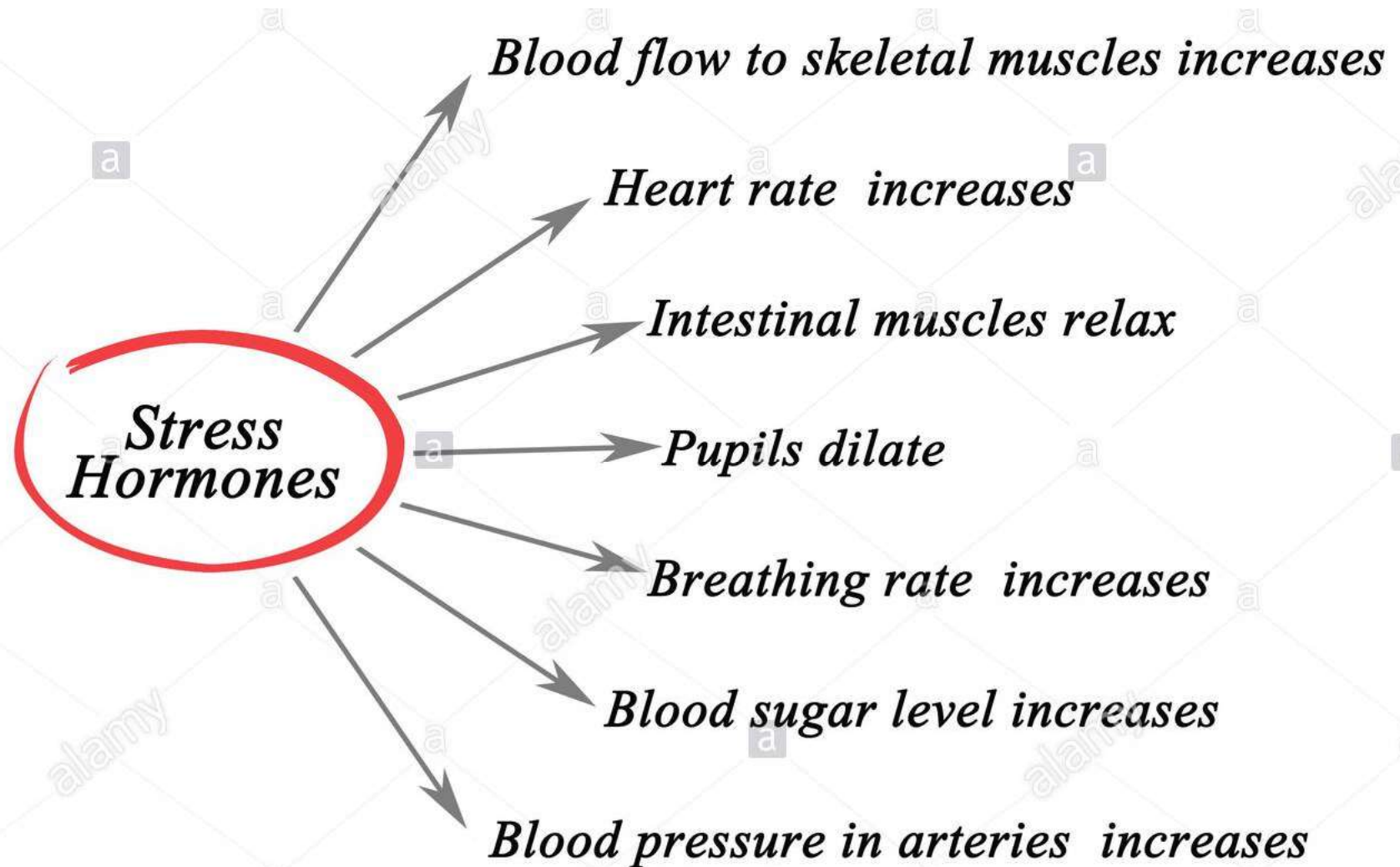
- Sistema nervioso simpático (SNS), dos ramas
 - sistema medular suprarrenal (adrenalina)
 - fibras nerviosas simpáticas (noradrenalina)
- Efectos simpáticos: antiinflamatorios y proinflamatorios.



¿Cómo influyen las experiencias vitales en el curso de la enfermedad? 3/4

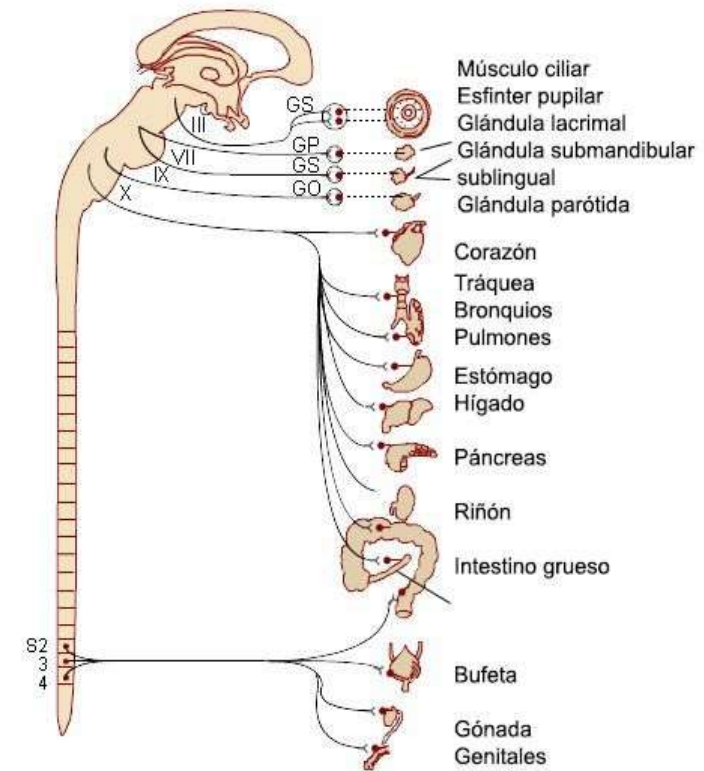
- Hormonas del estrés no suprarrenales:
 - hormona del crecimiento
 - hormonas de la glándula tiroides
 - hormonas del sistema renina-angiotensina-aldosterona
 - otras
- Inmunomodulación inducida por el estrés.





¿Cómo influyen las experiencias vitales en el curso de la enfermedad? 4/4

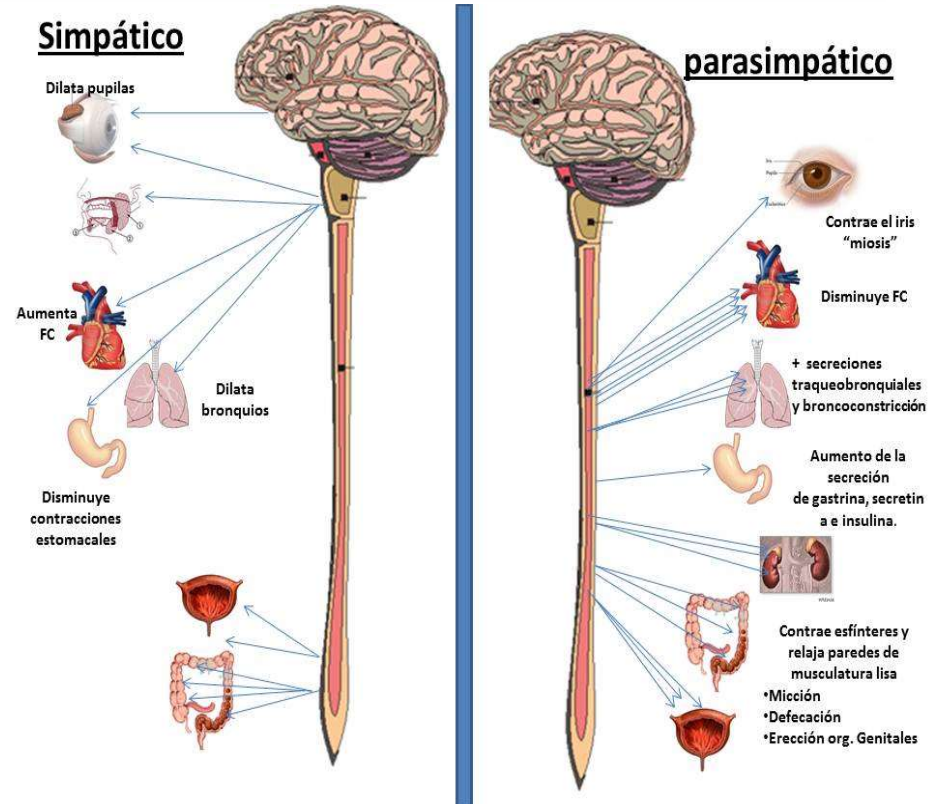
- Sistema nervioso parasimpático (PSNS)
 - neurotransmisor principal acetilcolina
- Papel antiinflamatorio e inmunosupresor
 - subunidad $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos



Origen y distribución de las fibras eferentes parasimpáticas

Respuesta de estrés

- SNS: regulación positiva
- PSNS: regulación negativa
 - (ausencia de la respuesta antiinflamatoria del PSNS)
- Eje hipotalámico-pituitario-gonadal: regulación negativa
 - (eliminación influencias antiinflamatorias androgénica)



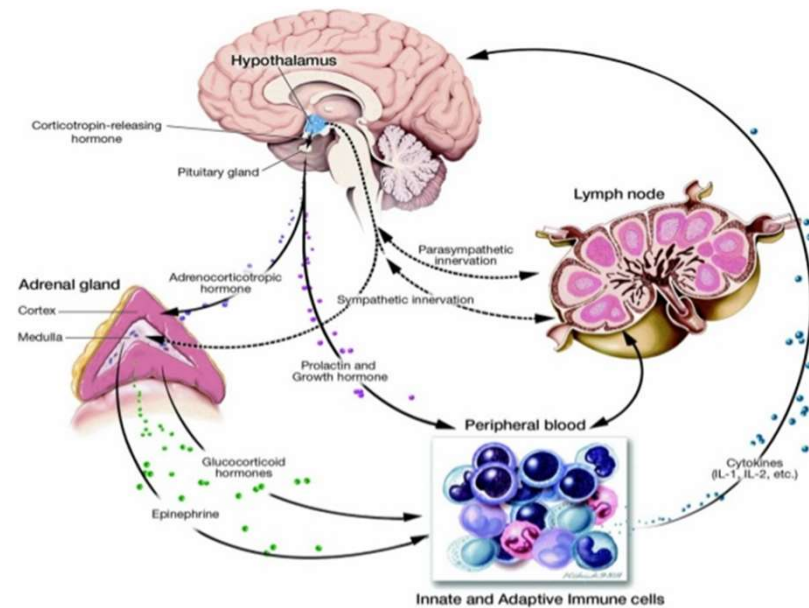
Circuitos de retroalimentación inmune-neuroendocrina

■ Estrés psicológico:

- comienza en el cerebro
- influye en las cuatro principales vías hormonales y neuronales
- y, por lo tanto, sobre el sistema inmune

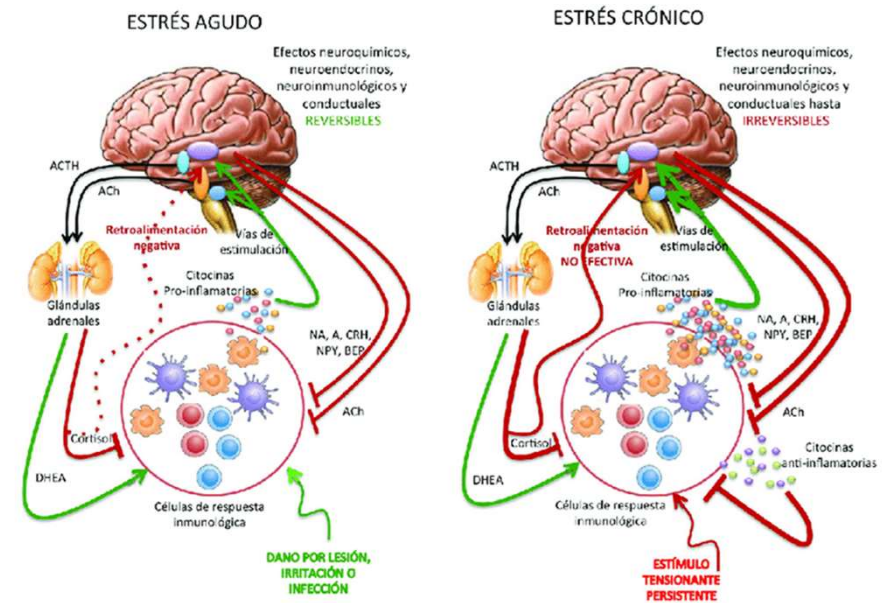
■ El sistema inmune:

- Influye en el cerebro
- y las cuatro vías reguladoras



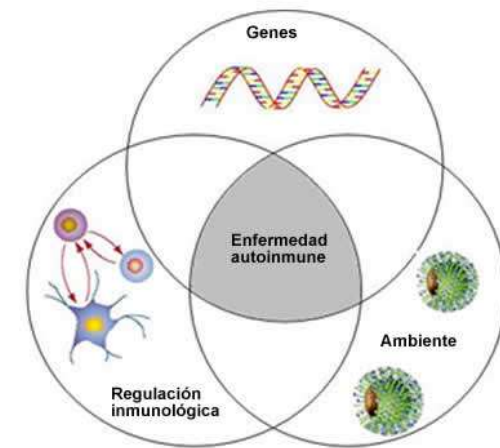
La historia evolutiva y el estrés como factor normal en la vida.

- Inmunomodulación inducida por estrés:
 - estrés a largo plazo: dañino e inmunosupresor
 - estrés a corto plazo: protector e inmunitario, prepara al organismo para enfrentar los desafíos



El estrés psicológico en la patogenia de la enfermedad

- Enfermedades autoinmunes:
 - artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil y muchas otras
- Influencia años **antes** del brote, **poco antes** o **durante** la enfermedad.
- La mayoría de eventos estresantes estimulan el proceso inflamatorio.
- Factores concomitantes agravan los brotes.
- “Modelo doble hit”: aparición simultánea de estrés psicológico y otro factor proinflamatorio
- Las cuatro principales vías hormonales y neuronales muestran signos de disfunción.

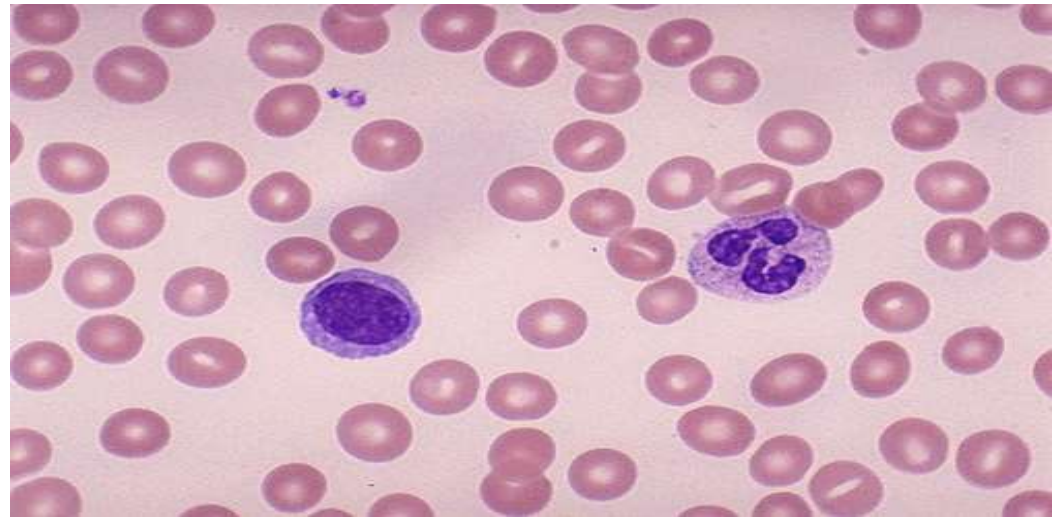


Coeficiente emocional

- Aptitud para identificar el propio estado emocional y el de los demás
- Comprender el desarrollo natural de las emociones
- Razonar sobre las propias emociones y las de los otros
- Regular las propias emociones y las de los demás



Las células linfoides

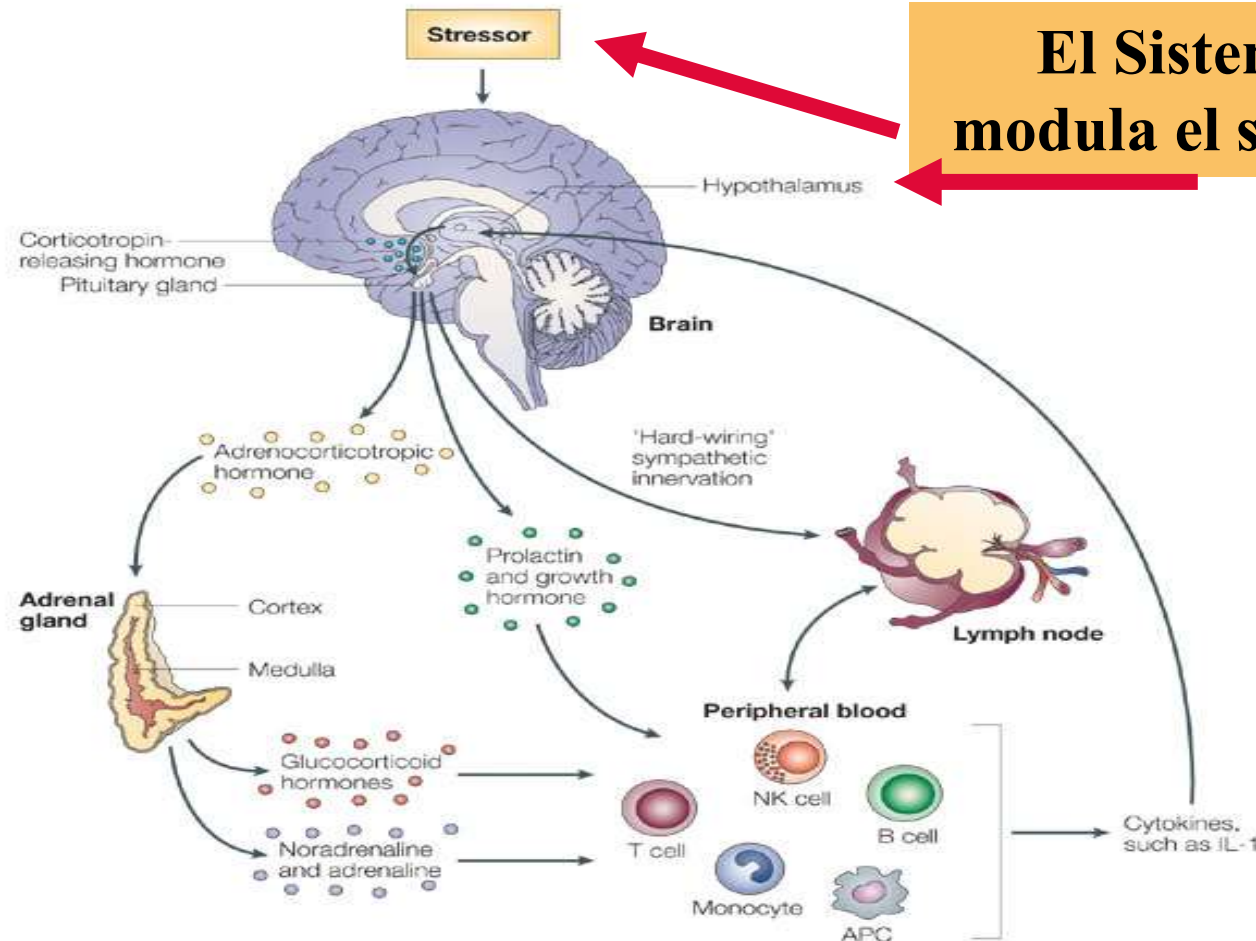


Las células del SI: - producen citocinas

-tienen receptores para catecolaminas, Ach y neuropéptidos

-sintetizan todas las hormonas hipofisarias

El Sistema Nervioso modula el sistema Inmune



■ Sistemas de control homeostático: nervioso, endocrino e inmune.



¿Qué es la psiconeuroinmunología?

Hormonas, neurotransmisores, citocinas

(moléculas de la información, puente entre psique y soma)

Sistema Nervioso



Sistema endocrino
SNA

Sistema Inmune



Estímulos ambientales → factores psicosociales, estresores
→ cerebro → señales químicas → Sistema Inmune

Sistema Inmune → Estresor infeccioso o inflamatorio →
Citocinas → Cerebro → Comportamiento

El Sistema Inmune afecta al cerebro y a la conducta

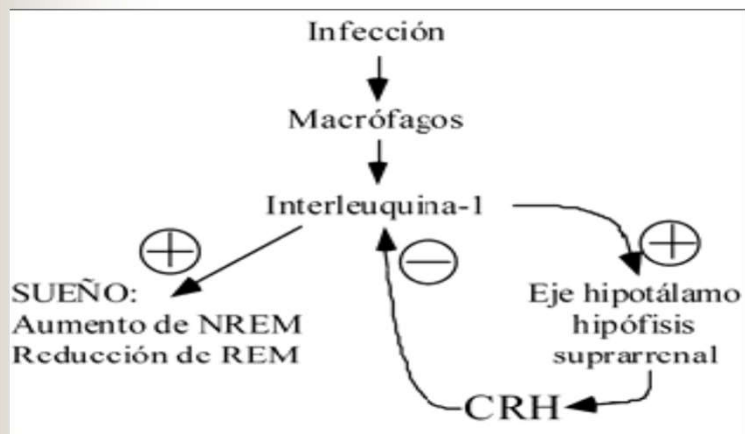


Figura 4. La infección determina aumentos en la cantidad de sueño no REM por causa del incremento en la cantidad de IL-1 circulante, aunque su producción está regulada por medio del lazo de realimentación negativa, a través del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

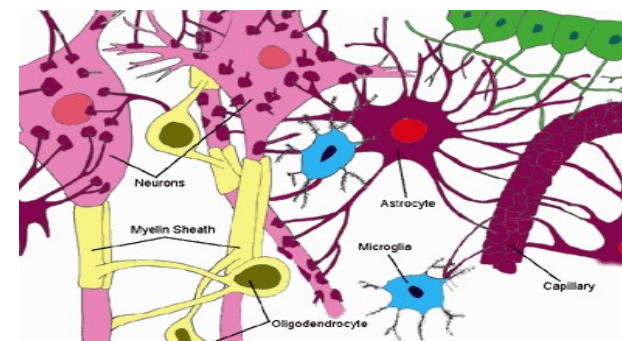
Rev Neurol. 2005 May 1-15;40(9):548-56. Interrelations between sleep and the immune status. Barriga-Ibars C, Rodríguez-Moratinos AB, Esteban S, Rial RV.

Variables conductuales (condicionamiento) en la modulación del SI

Citocinas: Respuesta de enfermedad, generada para aumentar la supervivencia del huésped.

Cambios fisiológicos: fiebre, adormilamiento, alteraciones bioquímicas hemáticas, etc.

Cambios de comportamiento: comida y bebida, actividad exploratoria, actividad social y sexual, sensibilidad dolor, estado de ánimo...



Watkins LR et al. Immune regulation of CNS functions: from sickness responses to pathological pain. J Int Med 2005; 257: 139.

¿Dónde está nuestra energía cuando estamos enfermos?

Citocinas (TNF, IL-1, IL-6) → cerebro → comportamiento → fatiga, adormilamiento, disminución comportamiento social y locomotor

Así el organismo ahorra energía (del cerebro y de los músculos)

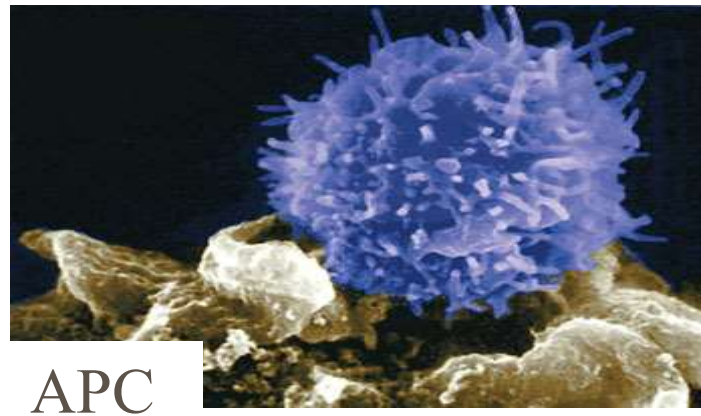
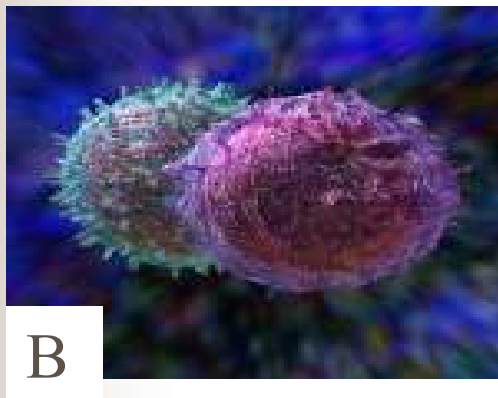
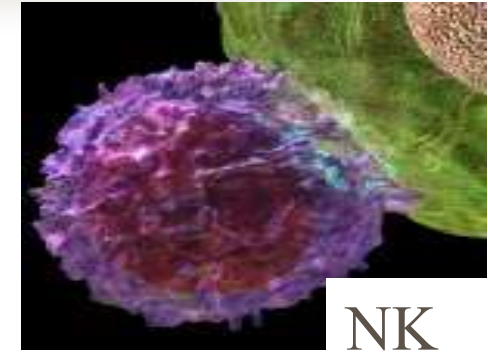
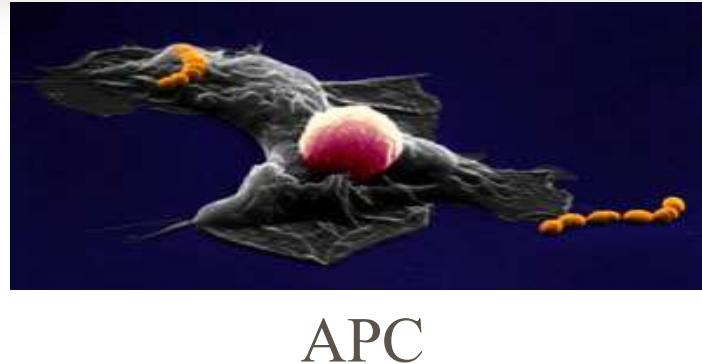
Esa energía va a generar calor → estado febril y respuesta inflamatoria

Si la energía escasea → SNC pide energía para sí mismo → activa SNS y HPA



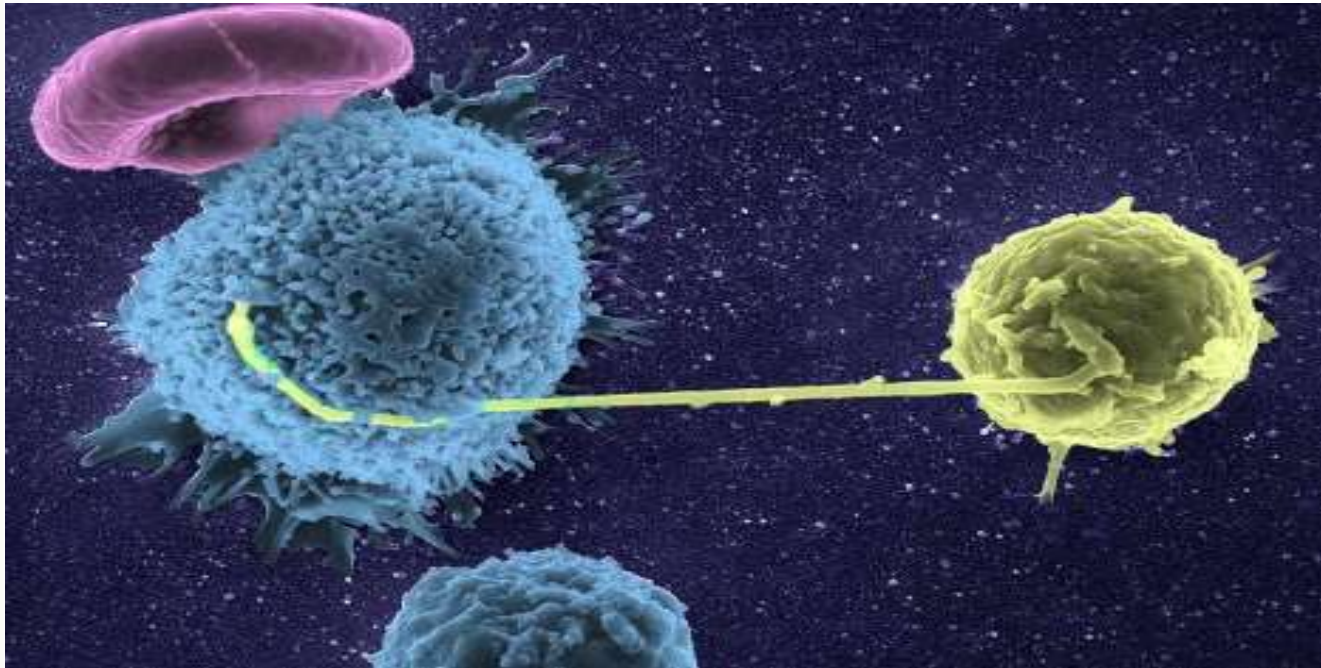
Peters A. The energy request of inflammation. Endocrinology 2006; 147: 4550.

La célula inmune, un órgano sensorial unicelular



Davis MM, et al. T cells as a self-referential, sensory organ. Annu Rev Immunol 2007; 25: 681.

El Sistema Inmune, nuestro Sexto Sentido



...capaz de traducir información del ambiente al cerebro...lo que no se ve ni se toca...estímulos no cognitivos...premonición de enfermedad

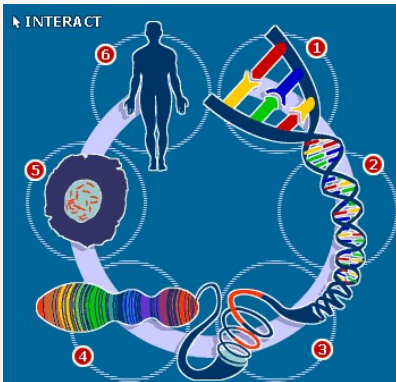
Diferentes formas de Estrés producen diferentes efectos hormonales y sobre la función inmune



- deprivación de sueño, respuesta disminuida de los linfocitos T;
- estrés académico, deprime la función linfocitaria y células NK;
- estímulos psicológicos adversos influyen sobre la tasa de desarrollo tumoral,
- estado anímico modula la curación de las heridas, la recuperación postquirúrgica, los días de ingreso,
- Stress social, stress de pareja, ejercicio extremo, estrés mental, etc ...

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nat Rev Immunol. 2005;5:243-51.

Estrés y enfermedad



■ Patrón de respuesta inmune: específico para cada tipo de cáncer, órgano, tipo celular, estadio tumoral, etc

- Estrés y depresión: defectos en la reparación del DNA dañado.
- Depresión e inflamación: síntomas depresivos asociados a respuestas inflamatorias prolongadas.
- La manera de afrontar el estrés, el estado anímico y la intervención psicológica: evolución y supervivencia en SIDA, cáncer mama, enfermedad cardiovascular.
- Stress y cáncer: Factores psicológicos y estilos emocionales de afrontamiento inciden sobre la progresión del cáncer.

Kiecolt-Glaser JK, et al. Distress and DNA repair in human lymphocytes. J Behav Med. 1985;8:311

Robert Ader

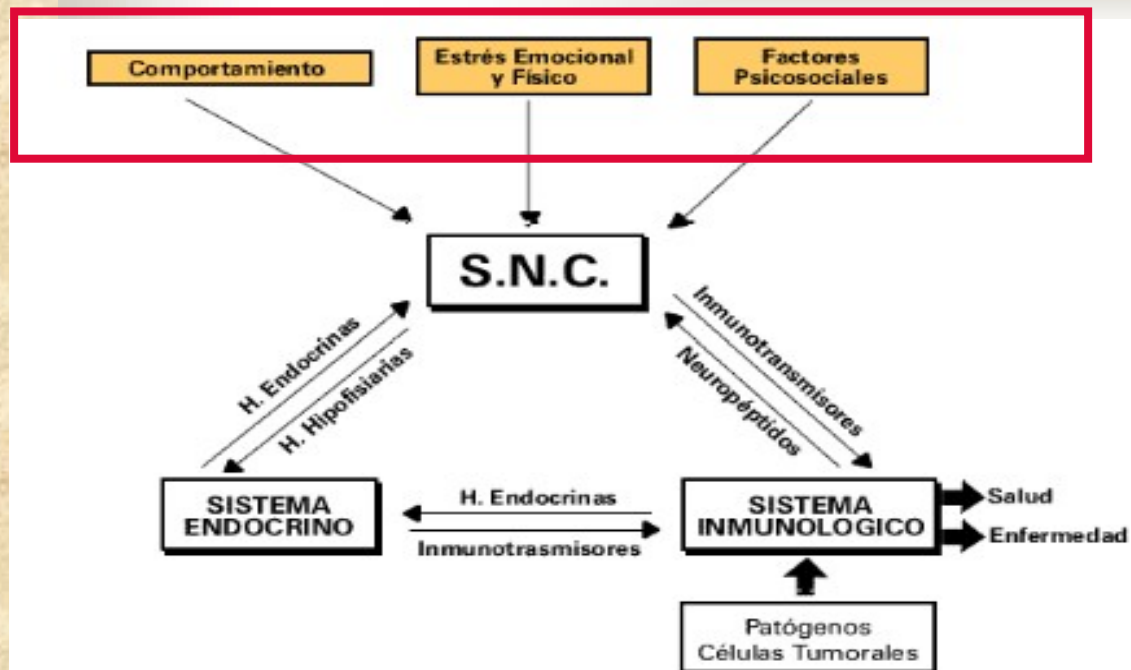


- Alimentó a ratas con agua con azúcar a la vez que un producto químico inhibidor del sistema inmune.
- Tras repetir esto durante un tiempo, la simple ingestión de agua azucarada sin fármaco produjo igualmente la supresión de clones linfocíticos.
- Interacciones entre cerebro (mente/conducta) y sistema inmune.



Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med 1975, 37: 333-340.

Psiconeuroinmunología



- Autorregulación psicofisiológica del organismo.
- Sist Inmune: capacidad de aprendizaje y de memoria



Comunicación de lenguaje bioquímico a través de hormonas, neurotransmisores y citoquinas.

Condicionamiento clásico: el psiquismo modula la función inmune.

Las experiencias sensoriales crean el cuerpo

- Ratones 1 → Poli IC (estimulante SI) + alcanfor
 - solo alcanfor → estímulo del SI
- Ratones 2 → Ciclofosfamida (inmunodepresor) + alcanfor
 - solo alcanfor → inmunodepresión



Dr. Herbert Spencer, Instituto Nacional de Salud

- No es la experiencia, sino su interpretación
- La interpretación es la molécula
 - el cuerpo es un conjunto de interpretaciones
- El cuerpo → un río de E inteligente
 - renovación constante → patrón de E subyacente

PSICONEUROINMUNOLOGÍA

- La manera de afrontar el stress, el estado anímico y la intervención psicológica, inciden de forma directa sobre la evolución y la supervivencia de pacientes con enfermedades graves:
 - SIDA
 - cáncer de mama
 - enfermedad cardiovascular



Nuestros pensamientos, actitudes y creencias crean las condiciones de nuestro organismo.

Factores psicosociales

Estrés

Personalidad resistente

Preocupación

Modo de afrontamiento

Apoyo social

Duelo

Conflicto matrimonial y divorcio



Depresión

Ansiedad

Cuidadores

15', hostilidad: ^TA, cortisol y NK.

Miller GE. Psychosocial predictors of natural killer cell mobilization during marital conflict. Health Psychol

1999;18:262-71.

Cada tipo de estrés produce un patrón de impacto sobre el SI.

La suma de varios factores, junto a la edad, dieta, ..., produce el patrón inmune propio de cada individuo...

...del que depende su estado de salud o de enfermedad...

...y qué tipo de enfermedad ...infección, cáncer...

Vargas C et al. Estrés, factores psicosociales y sistema inmune. Interpsiquis 2002.

'JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION'

La ansiedad y la depresión triplican el riesgo de morir en enfermos cardíacos

Directorio

- Estados Unidos
- Pacientes
- Heart Association

Comentar

Enviar

Kindle

MADRID, 20 Mar. (EUROPA PRESS) -

Pacientes con enfermedad cardíaca que sufren ansiedad tienen el doble de riesgo de morir por cualquier causa en comparación con aquellos sin ansiedad, según un nuevo estudio publicado en 'Journal of the American Heart Association'. Además, los investigadores resaltan que los pacientes con ansiedad y depresión tienen el triple de riesgo de morir.

"Muchos estudios han relacionado la depresión con un mayor riesgo de muerte en pacientes con enfermedad cardíaca. Pero la ansiedad no ha recibido tanta

canalSALUD



SAR
QUAVITAE

Watkins L, et al. **Coronary Heart Disease Association of Anxiety and Depression With All-Cause Mortality in Individuals With Coronary Heart Disease.** *J Am Heart Assoc.* 2013;

Estrés y cáncer

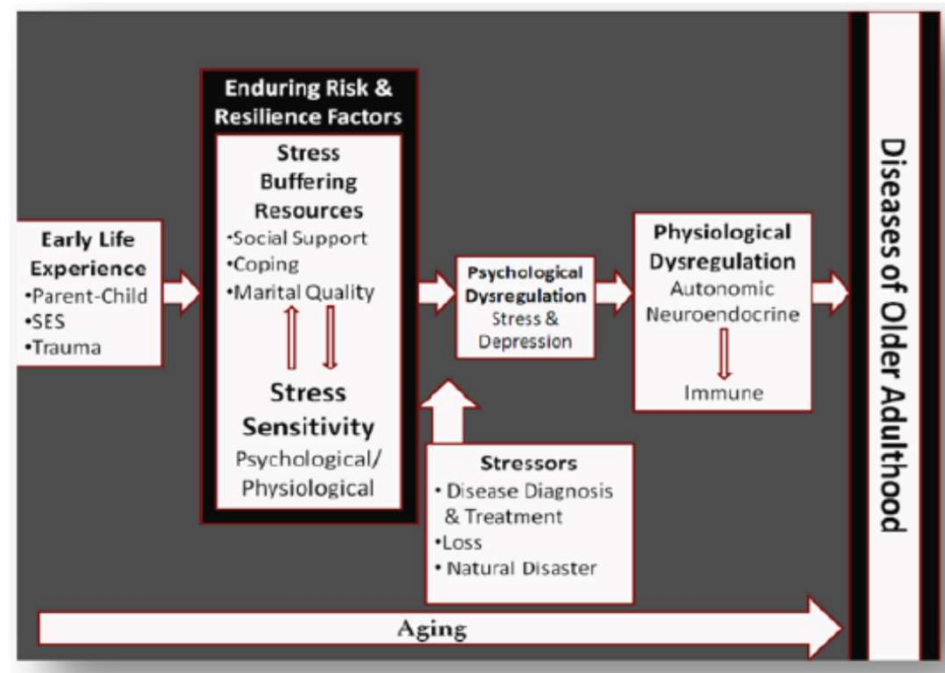
- Células inmunes suprimidas:
 - células asesinas naturales, células T citotóxicas, células T helper tipo 1 y macrófagos.
- evidencia de vínculos entre el estrés crónico, depresión y aislamiento social y progresión del cáncer



Moreno-Smith M, et al. Impact of stress On cancer metastasis. Future Oncol. 2010;6:1863–81.

Stressful Early Life Experiences and Immune Dysregulation across the Lifespan

Christopher P. Fagundes,



Eventos estresantes en la vida fetal, perinatal, postnatal e infantil

- Efectos perjudiciales sobre capacidad de respuesta al estrés y enfermedad en edad adulta
- En humanos, la privación materna se relaciona con el desarrollo posterior de enf card-vasc.
- Las restricciones estresantes fetales se vinculan con el síndrome metabólico y la obesidad
- El trauma infantil se relaciona con la aparición posterior de enfermedades autoinmunes



Shanks N, et al. Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition To inflammation. ProcNatlAcadSciUSA.2000;97:5645–50.

Enfermedad mental e impacto ambiental

- Infección prenatal y exposición a experiencias traumáticas durante la peripubertad se asocian a riesgo de trastornos neuropsiquiátricos
- Modelo de ratón traslacional combinó exposición a estimulación inmune prenatal y estrés peripubertal: efectos patológicos sinérgicos sobre funciones conductuales y neuroquímica del adulto



Giovanoli S, et al. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science*. 2013;339:1095–9.

Epigenética y estrés

- El estrés materno está altamente correlacionado con cambios en la metilación del ADN en los genes de secretogranina V y linfotóxina alfa.
- Células T y células mononucleares de sangre periférica (PBMC).
- El estrés materno prenatal resulta en una firma de metilación de ADN en los tejidos de la descendencia.



Cao-Lei L, et al. DNA methylation signatures triggered by prenatal maternal stress exposure to a natural disaster: Project IceStorm. PLoS ONE.2014;19:e107653.

Eventos traumáticos

- Pueden conducir a la transmisión transgeneracional de problemas fisiológicos, conductuales y cognitivos, psicopatología, alteraciones en el desarrollo neuroanatómico y cambios en el punto de ajuste del sistema inmune.



Bowers ME, Yehuda R. Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:232–44.

El lenguaje PNIE

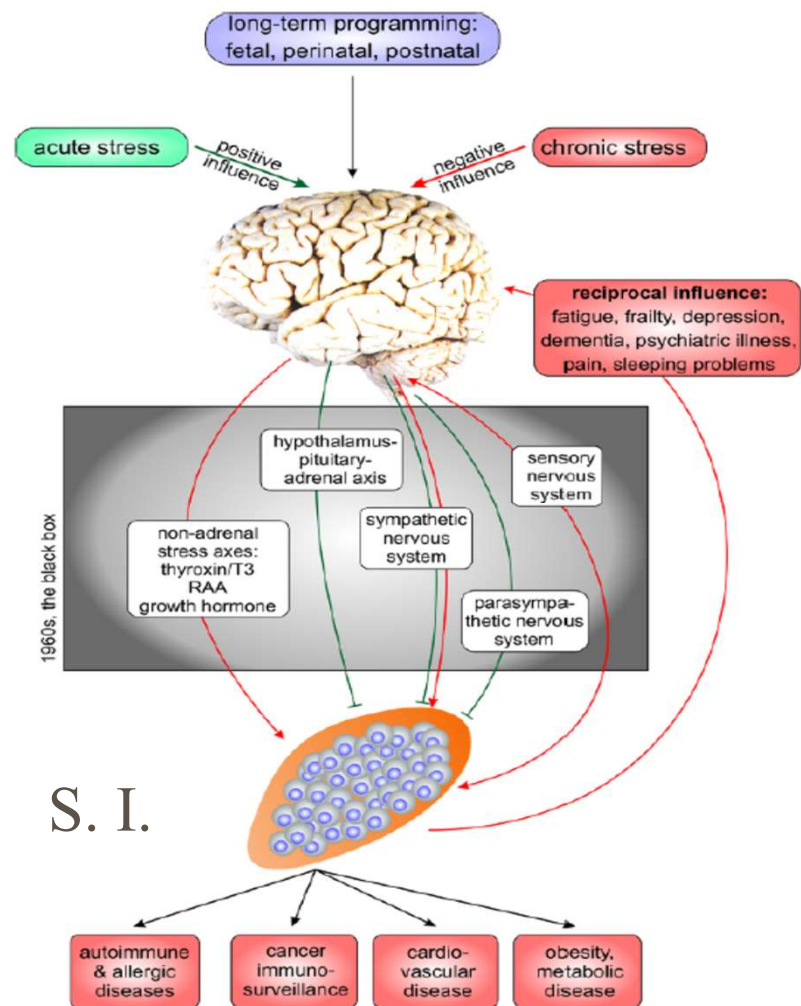
Wien Med Wochenschr (2018) 168:76–84
DOI 10.1007/s10354-017-0574-2



Psychoneuroimmunology—developments in stress research

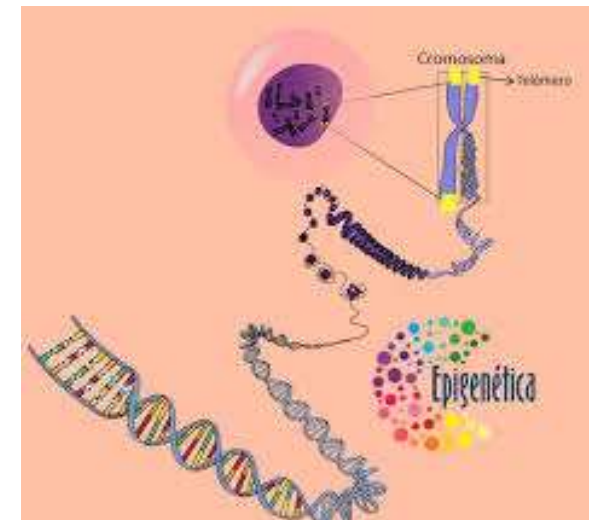
Rainer H Straub · Maurizio Cutolo

wmw
Wiener Medizinische Wochenschrift



La activación crónica del sistema inmune interfiere con el cerebro y enfermedades psiquiátricas, demencia y estrés postraumático

- El estrés activa vías proinflamatorias, longitud de los telómeros y envejecimiento celular.
- El tiempo entre la vida infantil fetal y postnatal es crítico para humanos y animales.
- Programación a largo plazo de vías nerviosas centrales, neuroendocrinas e inmunes.
- Exposición a estrés o infección tempranas pueden cambiar las vías y la reactividad posterior de los sistemas de respuesta al estrés.



Epel ES, et al. Dynamics of telomerase activity in response to acute psychological stress. Brain Behav Immun. 2010;24:531–9.

Influencia recíproca de la inflamación en el cerebro

- Asociación TEPT-inflamación
- Una afección inflamatoria existente, predispone al TEPT.
- La inflamación puede desencadenar síntomas depresivos o incluso depresión mayor
- El estrés induce inflamación.

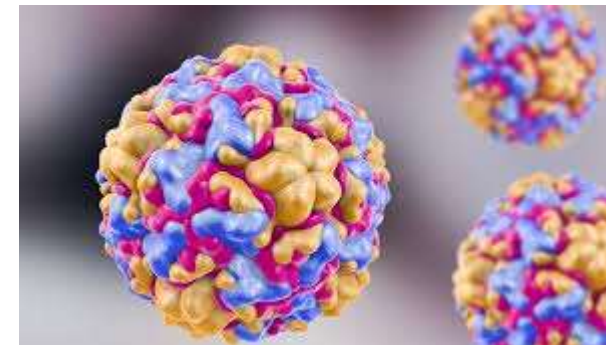


Dantzer R et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56.

Eraly SA, et al. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:423–31.

Resistencia al receptor de glucocorticoides (GCR)

- Se determinaron eventos estresantes y GCR (276 sujetos sanos).
- Fueron puestos en cuarentena, expuestos a **rinovirus** y seguidos durante 5 días.
- Lavados nasales para aislamiento viral y evaluación de signos/síntomas de resfriado.
- Aquellos sujetos con exposición reciente a una experiencia estresante mostraron GCR.
- Aquellos con GCR, mayor riesgo de resfriado.



Cohen S, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:5995–9.

Recurrencia de enfermedad por virus del herpes simple y estrés psicosocial.

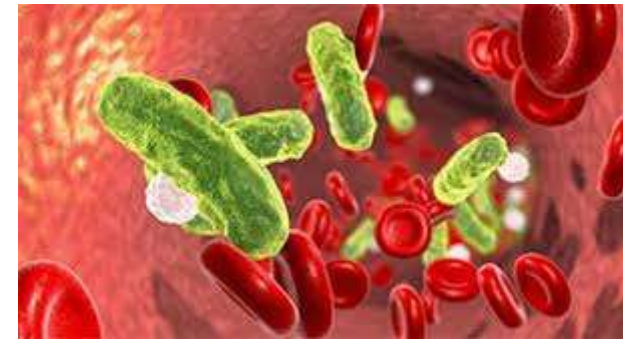
- Asociación positiva robusta entre estrés psicosocial y recurrencia sintomática del VHS.
- La angustia psicológica se asocia más que los estímulos de estrés per se.
- El estrés psicosocial se asocia más fuertemente con herpes oral que genital.
- Relación clara entre estrés psicológico y estímulo viral de inflamación.
- El estrés psicológico repetitivo percibido como angustia conduce a una situación proinflamatoria.



Chida Y, Mao X. Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A meta-analytic investigation on prospective studies. *Brain Behav Immun*. 2009;23:917–25.

Vínculo entre estrés psicológico e inflamación/desregulación de la respuesta inmune.

- Estrés psicológico, precursor de **sepsis**.
- Cohorte de 30,183 sujetos, nivel de estrés percibido, seguimiento durante 1 a 10 años.
- 2003 a 2012, 1500 participantes experimentaron un episodio de sepsis.
- El aumento del estrés se asoció con mayor incidencia de sepsis a 1 año y a 10 años.
- La asociación se redujo al ajustar los síntomas depresivos.



Ojard C, et al. Psychosocial stress as a risk factor for sepsis: a population based cohort study. Psychosom Med. 2015;77:93–100.

Vínculo entre estrés psicológico y asma.

- El estrés psicológico afecta las respuestas inflamatorias de las vías respiratorias a irritantes y alérgenos.
- 9785 sujetos de Copenhague. Desde 1981–1983, sujetos libres de trastornos atópicos.
- Intensidad y frecuencia del estrés seguidos hasta 2010.
- El estrés percibido se asoció con trastornos atópicos.
- Efecto dosis dependiente del estrés: riesgo de incidencia de asma, ingesta diaria de medicamentos para asma/bronquitis, hospitalización por asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, independiente del tabaquismo.
- La angustia crónica influye en la inflamación sistémica.



La permeabilidad intestinal aumenta debido al estrés psicológico

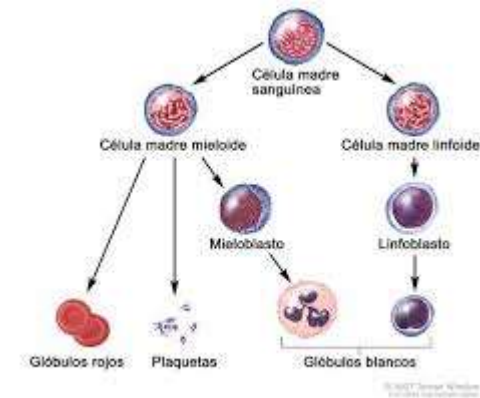
- Cuantificación de la permeabilidad del intestino delgado mediante una prueba de excreción urinaria de lactulosa y manitol.
- Hablar en público (una prueba de estrés psicológico agudo), aumentó la permeabilidad intestinal.
- Efecto solo presente en aquellos sujetos con cortisol en la saliva elevada.
- La estimulación adicional de ACTH aumentó la permeabilidad, que fue bloqueada por un estabilizador de mastocitos.
- Inflamación y translocación bacteriana.



Vanuytsel T et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. Gut 2014;63:1293–9.

El estrés psicológico activa las células madre hematopoyéticas.

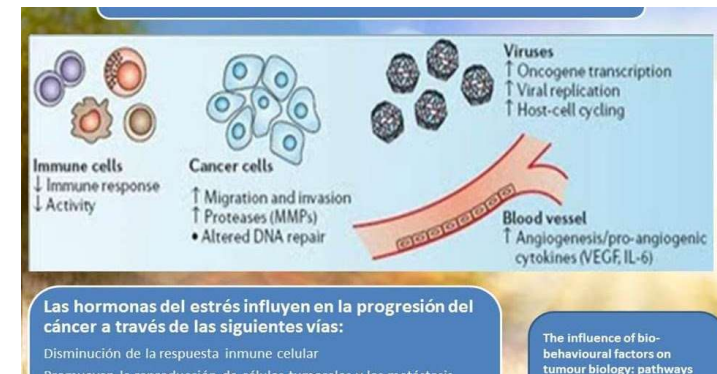
- Monocitosis y neutrofilia inducidas por el estrés.
- Depende de la inducción por noradrenalina de las células madre hematopoyéticas.
- En ratones Apoe (- / -) propensos a aterosclerosis, la hematopoyesis acelerada promovió la formación de placa asociada a infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.
- Secuelas cardiovasculares y mayor carga inflamatoria.



Heidt T, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic Stem cells. Nat Med 2014;20:754–8.

Estrés crónico y progresión del cáncer

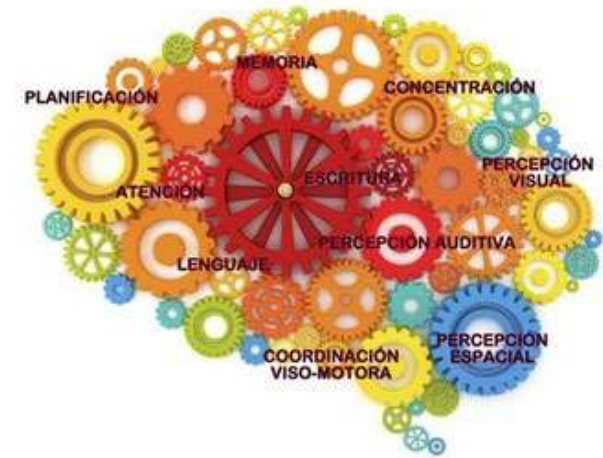
- El estrés crónico reestructura las redes linfáticas dentro y alrededor de los tumores.
- Proporciona vías para el escape de las células tumorales.
- La inhibición farmacológica del SNS bloquea el efecto del estrés crónico sobre la remodelación linfática y reduce la metástasis
- La activación del SNS puede estimular la progresión del cáncer.



Le CP, et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. Nat Commun 2016;7:10634.

Activación cognitiva del estrés

- La activación crónica en ausencia de afrontamiento conduce a enfermedades relacionadas con el estrés
- Sensibilización psicobiológica (similar a la sensibilización de las vías del dolor)
- La preocupación, la rumiación y el estrés anticipatorio están vinculados a enfermedad
 - activación cardiovascular, endocrinológica, inmunológica y neurovisceral.



Ursin H, Eriksen HR. Cognitive activation theory of stress (CATS). Neurosci Biobehav Rev. 2010;34:877–81.

Enfoques terapéuticos para hacer frente a eventos estresantes

- terapia cognitivo-conductual
- terapias mente-cuerpo
 - Tai Chi
 - Qigong
 - Yoga
 - Meditación
 - reducción del estrés basada en la atención plena
 - ejercicio físico
 - toque curativo
 - musicoterapia
 - masaje terapéutico
 - educación para la salud



Todos producen mejoras variables en la angustia y afectan de manera positiva los parámetros del sistema inmune

Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: a descriptive review. *Brain Behav Immun.* 2016;51:1–11.

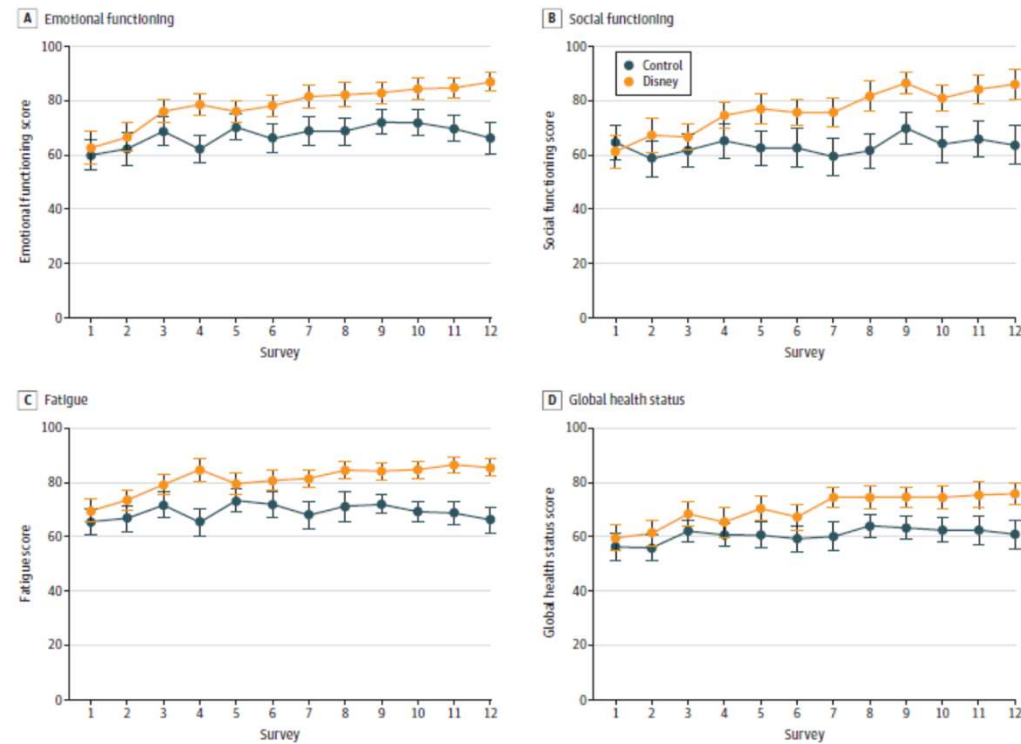


Bases científicas y
aplicaciones clínicas de la psiconeuroinmunología
Parte II: Aplicaciones clínicas de la PNIE



Dr. Tomás Álvaro Naranjo

Figure 2. Emotional Functioning, Social Functioning, Fatigue, and Global Health Status Scores During 6 Cycles of Chemotherapy in Patients Watching Disney Movies or Not



Original Investigation | Obstetrics and Gynecology

Effect of Viewing Disney Movies During Chemotherapy on Self-Reported Quality of Life Among Patients With Gynecologic Cancer A Randomized Clinical Trial

Sophie Pils, MD; Johannes Ott, MD; Alexander Reinthaller, MD; Enikoe Steiner; Stephanie Springer, MD; Robin Ristl, PhD

JAMA Network Open. 2020;3(5):e204568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.4568

May 11, 2020

CONCLUSIONS AND RELEVANCE These findings suggest that watching Disney movies during chemotherapy may be associated with improvements in emotional functioning, social functioning, and fatigue status in patients with gynecologic cancers.

Cincuenta mujeres, 25 mujeres en el grupo de Disney y 25 en el grupo control.
6 ciclos de quimioterapia

Las pacientes en el grupo de Disney se sintieron menos tensas y preocupadas, con mejor funcionamiento emocional, mejor preservación de la vida familiar y actividades sociales, y menos síntomas de fatiga.



EDITORIAL



A neuroimmune odyssey

Nature Reviews Immunology has launched a special Series on Neuroimmunology. We hope the articles in this Series serve as guiding lights on what promises to be an exciting scientific journey.

NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY

VOLUME 20 | APRIL 2020 | 203

A New Era for Mind–Body Medicine

Michelle L. Dossett, M.D., Ph.D., Gregory L. Fricchione, M.D., and Herbert Benson, M.D.

Fifty years ago, meditation was considered fringe, and the idea that it had any role in medical treatment, absurd. Nevertheless, one of us (H.B.) published research demonstrating that meditation and similar practices (initially from India and later from other cultures) reduced oxygen consumption, lowered blood pressure and heart rate, and initiated a cascade of physiological effects that were the opposite of what occurs during the stress response.¹ This coordinated set of physiological changes was termed the “relaxation response,” and a general, secular procedure was described to elicit it. Coincidentally, this work took place in the same laboratory that had been occupied by Walter Cannon 50 years earlier when he described the stress, or “fight or flight,” response.

Today, meditation and other mind–body practices, such as yoga and mindfulness, are growing in popularity, with 14% of the U.S. adult population reporting having used these techniques within the previous year.² Historically, these tools have been used to promote human flourishing, insight, peace, enlightenment, and connection to something larger than oneself. Today, many people are drawn to these practices for their perceived physical and mental health benefits and stress relief. All religious traditions and cultures have some form of meditative or other mind–body practice, but the current explosion of interest in these practices has largely occurred within a secular context.

Concurrent with this growing public interest is emerging research describing various neurobiologic, physiological, and genomic changes associated with mind–body practices, particularly meditation, including activation of specific brain regions, increased heart-rate variability, and suppression of stress-induced inflammatory pathways, among others (see Supplementary Appendix for a list of relevant studies). Though some of these changes appear to occur with multiple techniques, others may be technique-specific. More research is needed to understand the implications of these findings.

In 1964, John Stoeckle and colleagues concluded that 60 to 80% of visits to primary care physicians have a stress-related component.³ Stress is ubiquitous, and its role when excessive or persistent as a major contributor to morbidity and mortality is well recognized.⁴ At the Benson-Henry Institute for Mind Body Medicine at Massachusetts General Hospital, for example, we routinely receive referrals to our Stress Management and Resiliency Training (SMART) Program from primary care physicians and specialists who have seen their patients benefit from these practices. Since many patients are initially skeptical, we counsel them regarding how stress may be exacerbating their symptoms, how mind–body techniques can reduce the stress response, and what to reasonably expect (e.g., you cannot blank your mind with meditation, and mind wandering is normal). With guidance and consistent practice, most patients feel less stressed,

experience a greater sense of well-being, and are less bothered by the symptoms that brought them in. Some patients also note a greater sense of spiritual connectedness.

Belief in these techniques is not necessary to realize benefit. Indeed, randomized, controlled trials have suggested improved health outcomes and quality of life in multiple physical and mental health conditions that are related to or exacerbated by stress, including chronic pain, anxiety, depression, cancer-related fatigue, tobacco addiction, inflammatory bowel disease, and cardiovascular disease, though these tools may not be helpful in the setting of substance use disorder. Moreover, preliminary findings suggest that integrating these tools into the health care system may reduce health care utilization and may be cost-effective.

Nonetheless, not everyone is ready to embrace these tools: some patients may have concerns about certain practices contravening their religious beliefs; others are not ready to engage in the effort required to maintain a regular practice; still others have been conditioned to request a pill for every ailment. Moreover, these tools may not be appropriate for some patients. For example, patients with severe mental illness may have difficulty learning the necessary skills — or risk losing touch with reality when they engage in some of these practices.

Despite these barriers, many patients are keen to learn more about mind–body tools. Given the available data and the favor-

El efecto mariposa



■ Fractales y atractores (balance Th1-Th2), capaces de determinar el comportamiento clínico en cáncer

- La más mínima variación en las condiciones iniciales, mediante un proceso de amplificación, puede provocar que un sistema evolucione en formas totalmente diferentes.
- Una pequeña perturbación inicial, podrá generar un efecto considerablemente grande.

Dalgleish A. The relevance of non-linear mathematics (chaos theory) to the treatment of cancer, the role of the immune response and the potential for vaccines. QJM. 1999;92:347-59.

*El Sistema Inmune...un sistema caótico manejado
por la Conciencia*



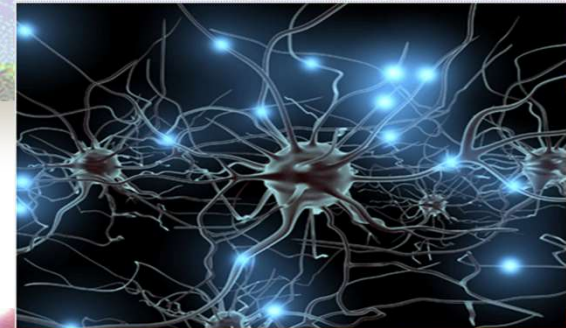
- ¿Puede el pensamiento afectar el sistema inmune?
- ¿Puede la conciencia afectar la materia?
- ¿Se puede utilizar deliberadamente la intención para mejorar nuestro sistema inmune?



Capacidad del cerebro para conocerse a sí mismo



La experiencia cambia la estructura del cerebro



■ **Experiencia:**

- Genes → proteínas → conexiones sinápticas
- Producción de mielina
- Células madre → neurogénesis

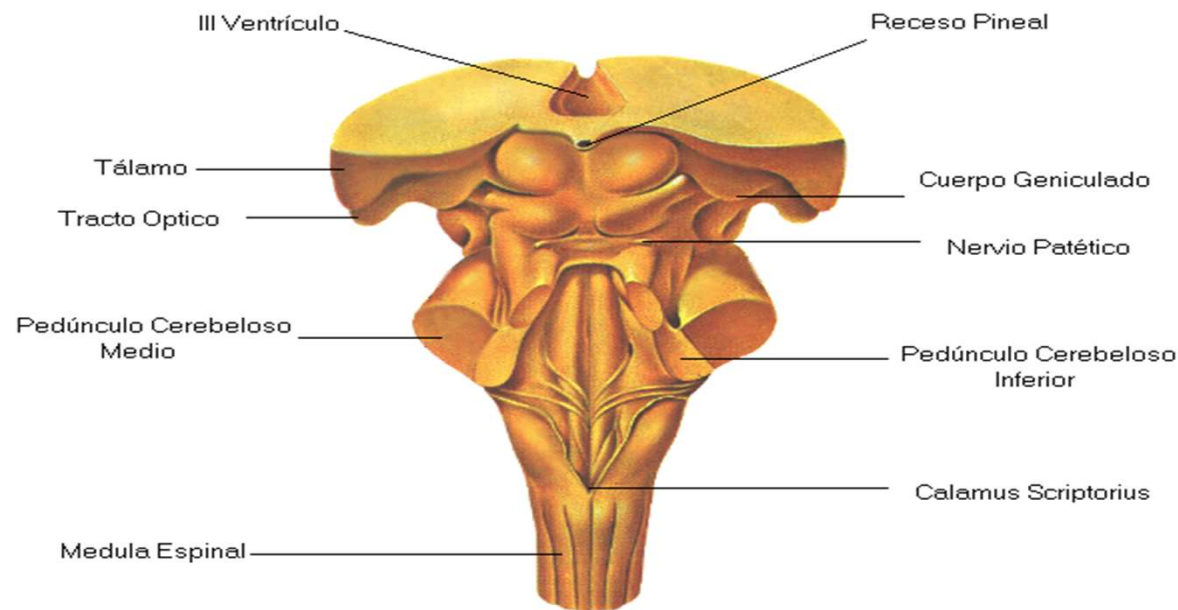


La transformación física del cerebro

- 
- Neuroplasticidad
 - Concentrar la atención en el mundo interior permite transformar el cerebro en el plano físico
 - Lóbulo frontal:
 - Capacidad neural de percibir cosas que no se encuentran en el mundo físico
 - Cuanto más abstracta y simbólica es la representación, más arriba y hacia delante en el córtex

Centrar la atención de forma deliberada, una forma de experiencia

Tronco del encéfalo



Los automatismos, el reptil

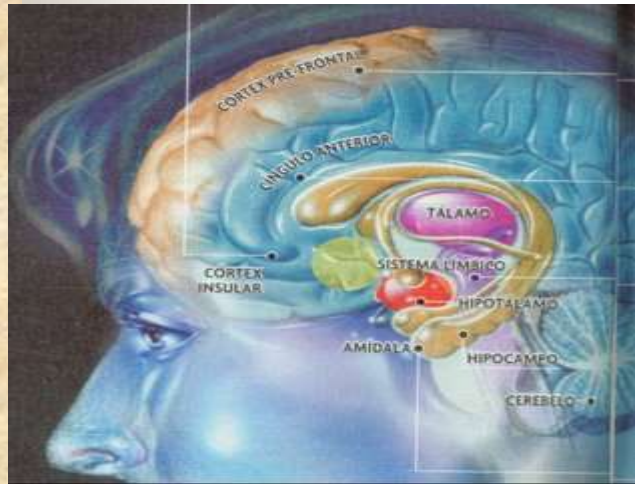
Lucha-huida-
paralización

Control niveles de E

Reactividad

Sistemas
motivacionales e
impulso de actuar

Sistema límbico



Emociones...

... y su significado.

Función reguladora hipotalámica

Anulación cortical

El miedo y la amígdala

Ensamblaje de recuerdos en el hipocampo

La lava límbica alcanza directamente habla y acción, sin pasar por las áreas Pf

Corteza cerebral



Experiencias físicas

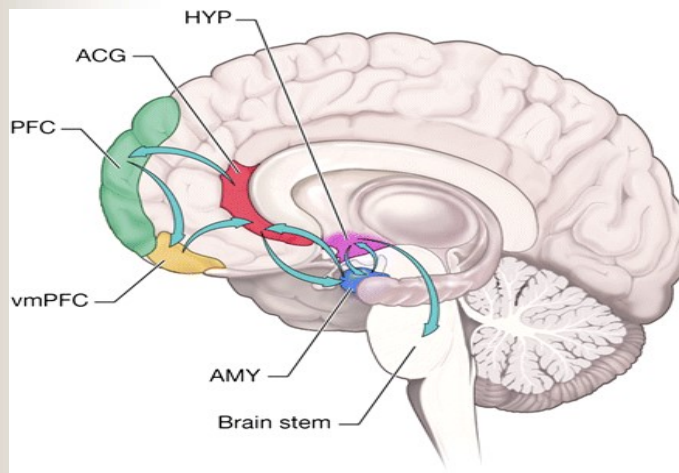
Integración de objetos en el mapa corporal

Tacto: corteza somatosensorial (parietal)

Movimiento: corteza premotora (frontal)

La consciencia corporal

Corteza prefrontal medial



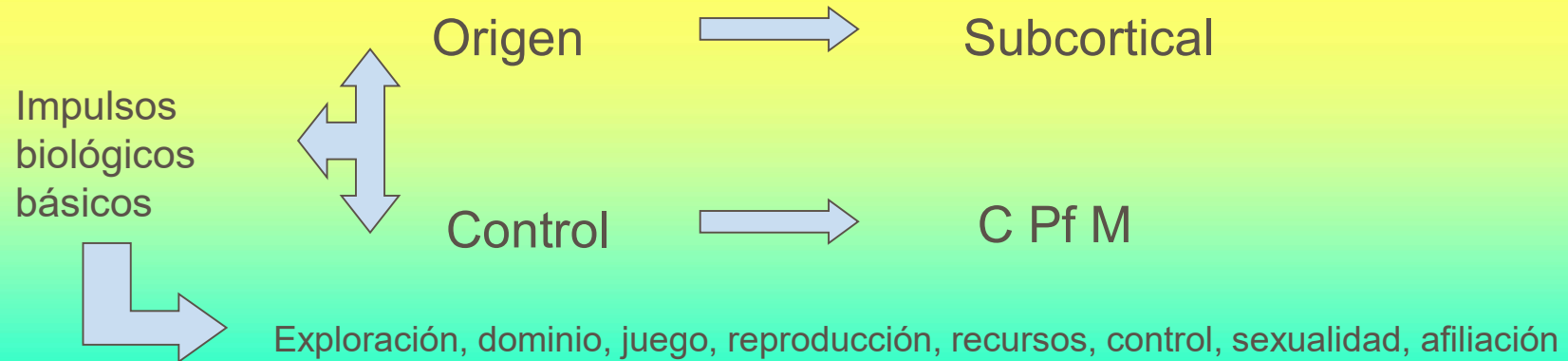
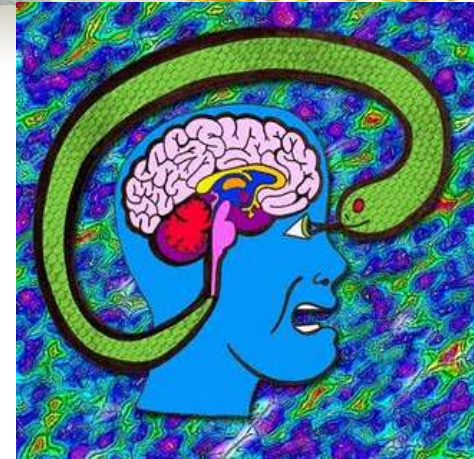
Regulatory circuits of social-emotional information processing.

Amygdala (AMY); anterior cingulate cortex (ACG); ventral medial prefrontal cortex (vmPFC), hypothalamus (HYP); prefrontal cortex, PFC.

- Las nueve funciones prefrontales:
 - Regulación corporal
 - Comunicación sintónica
 - Equilibrio emocional
 - Flexibilidad de respuesta
 - Modulación del miedo
 - Empatía
 - Autoconocimiento
 - Conciencia moral
 - Intuición

Estados y anatomía

- Reactivo (aprendizaje ant)
- Receptivo
- Del yo (permite definir a la persona)



Causas de cortocircuito emocional

- SEPT
- Crisis de ansiedad (pánico)

A través de la atención consciente el cerebro cognitivo atempera la reacción emocional.

El control exagerado desconecta el eco visceral (cerebros cardiaco, digestivo e inmune).

El cuerpo es el principal campo de acción del cerebro emocional.



Disociación: cuando no se puede acceder a las emociones

Proceso que evita que los recuerdos sean procesados

Fracaso en la integración de todos los elementos de la experiencia

Incapacidad para integrar las improntas sensoriales asociadas al trauma

Patología: disociación
Tratamiento: asociación



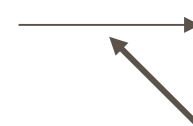
Neuronas espejo

- Mapas de intenciones → neuronas espejo → regiones subcorticales



Datos
subcorticales

Ritmo cardiaco
Respiración
Tensión muscular
Tinte de la emoción



córtex

ínsula

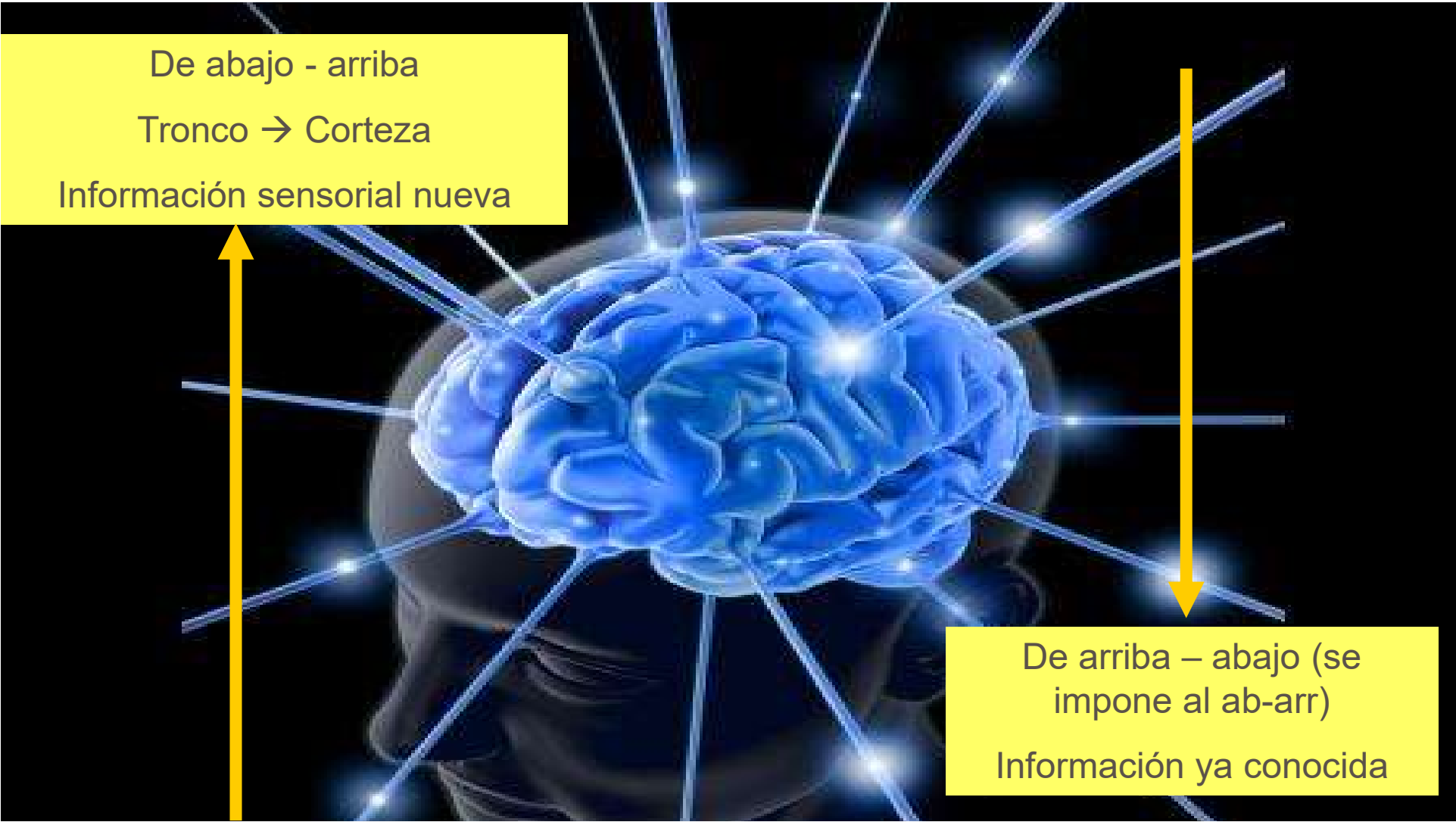
Estado
de ánimo

Formas de reforzar conexiones sinápticas

Activación neuronal simultánea →
conexión permanente

*La arquitectura básica
del cerebro se halla en
proceso permanente de
construcción*

- Repetición
- Excitación
- Concentración
- Novedad



De abajo - arriba
Tronco → Corteza
Información sensorial nueva

The diagram features a stylized human brain in blue, set against a dark background. Numerous thin, glowing blue lines radiate from the brain, representing neural pathways. Two prominent yellow arrows are overlaid on the image. One arrow on the left points upwards, starting from the bottom and ending near the top of the brain. The other arrow on the right points downwards, starting from the top and ending near the bottom of the brain. These arrows are associated with text boxes that describe the direction of information flow.

De arriba – abajo (se
impone al ab-arr)
Información ya conocida

A person is shown in silhouette, sitting in a meditative lotus position on a calm body of water. The water reflects the warm, orange and yellow hues of a sunset sky. In the background, there are dark silhouettes of trees and a distant shoreline. The overall atmosphere is peaceful and serene.

Fijarse en la respiración

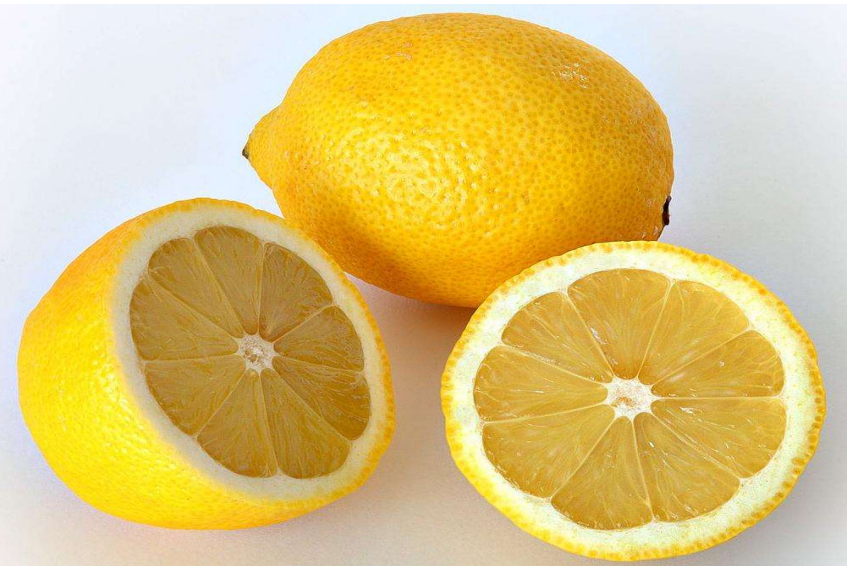
Estado de calma

C^a corporal

Ejercicio de atención plena

Los estímulos agradables, placenteros, felices...aumentan la IgA y disminuyen el cortisol en la saliva.

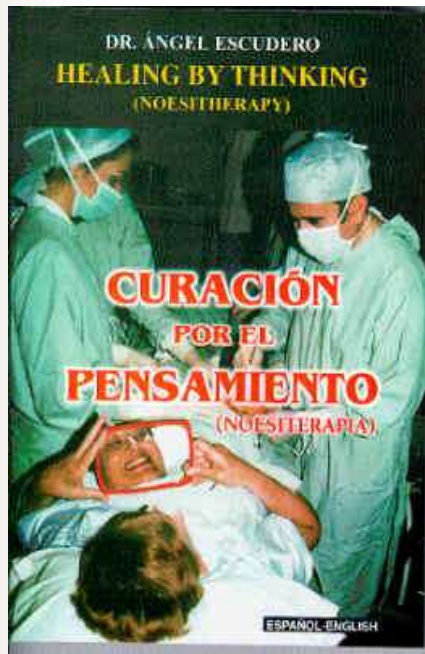
Barak Y, et al. The immune system and happiness. Autoimmun Rev. 2006;5:523-7.



Aceite esencial de limón: inmunoestimulador, $\uparrow$ norepinefrina y mejora el estado de ánimo.

Kiecolt-Glaser JK, et al. Olfactory influences on mood and autonomic, endocrine, and immune function. Psychoendocrinology 2008, 33; 328.

Pensamientos positivos



- Es posible influir en el Sistema Inmune a través de imágenes mentales.
- Imaginación guiada: metafórica, conductual, del estado final, **celular**, fisiológica, psicológica, espiritual, energética

<http://dr.escudero.com/>

Visualización

- Proyección de una imagen →
- exteriorización del pensamiento →
- movimiento

Estrecho nexo visualización/percepción

Impacto de la imagen mental en el cuerpo

El soporte de la acción fisiológica es la emoción
suscitada por la imagen

Es **la emoción**, más que la imagen, sin pasar por el
córtex (cerebro primitivo).

Transformación fisiológica: **hipotálamo**



RR inducida con visualización metafórica

El hemisferio dcho trabaja con símbolos.

Los símbolos son el lenguaje del espíritu

La imagen metafórica, más poderosa que la imaginación de tipo fisiológica y anatómicamente correcta



Imaginar células "natural killer", como tiburones, lobos o unicornios.

RR inducida con visualización Celular

Especialmente con el SI

A través de la imaginación guiada es posible incrementar ciertas poblaciones y parámetros de la respuesta inmune

Número y actividad de las células natural killer, aumentar la IgA en saliva, y la capacidad fagocítica



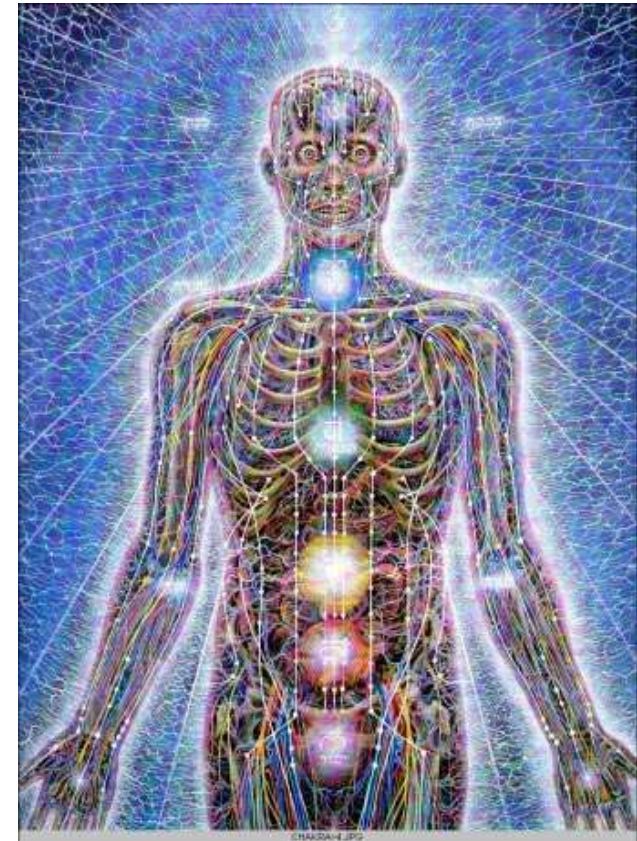
RR inducida con visualización Energética

Medicina Tradicional China y
Ayurvédica India

Física cuántica: no hay distinción
entre mente y cuerpo, solo energía.

Sentir el flujo de energía a través del cuerpo

Ondas y partículas moviéndose a través del
cuerpo, o también se puede sentir como una
vibración.



Psicoterapia



van der Pompe G, et al. An exploratory study into the effect of group psychotherapy on cardiovascular and immunoreactivity to acute stress in breast cancer patients. Psychother Psychosom. 2001;70:307-18.

- Programas de psicoterapia son capaces de incidir sobre la función endocrina e inmune de pacientes con cáncer
- Afectan niveles de cortisol, prolactina, células NK, CD4 y CD8 de forma beneficiosa en la evolución de la enfermedad



¿Qué es la terapia PNIE?

Psicoterapia/ Intervención psicosocial/Terapia de movimiento

El significado de la vida

Sexualidad

Sueño (cantidad y calidad)

Visión positiva de la vida

Autoestima

Dieta

Relajación

Actividad física moderada

Expresión emotiva:

juego, risa, amor, felicidad

Apoyo social

Meditación

Encuentran neuronas sensibles a las caricias

Cuando son activadas por el tacto promueven un estado de bienestar, revela un estudio con ratones

Un equipo de científicos estadounidenses ha hallado en ratones las neuronas que detectan las caricias. El trabajo muestra que estas células promueven un estado de bienestar cuando se activan, en respuesta a las caricias placenteras. Los investigadores concluyen que serán necesarios más estudios para confirmar si existen neuronas con propiedades similares también en humanos.

 Tweet 34

 Me gusta 241

 +1 4

 Share 2

 Pin it



El equipo utilizó un pincel diseñado para simular el tipo de caricias que estos animales pueden sentir. Imagen: D. Anderson lab, Caltech. Fuente: SINC.

A nadie se le escapa que la sensación que produce una caricia es agradable y placentera, y ahora han identificado a las células responsables de que sea así, al menos en ratones.

Un equipo de científicos estadounidenses ha hallado en estos roedores las neuronas que detectan las caricias. El trabajo, que se publica en [Nature](#), muestra que estas células promueven un estado de bienestar cuando se activan.

A pesar de los numerosos estudios fisiológicos que hay al respecto, esta es la primera vez que se identifican in vivo neuronas sensoriales que detectan caricias 'placenteras', informa [SINC](#).

El grupo, dirigido por David Anderson, del California Institute of Technology, utilizó un pincel diseñado para simular el tipo de caricias que estos animales pueden sentir, con el

Vrontou S, et al. Genetic identification of C fibres that detect massage-like stroking of hairy skin *in vivo*. *Nature* 493, 669–673

La risa, una cosa muy seria



Salud a carcajadas

La risa no sólo tiene efectos beneficiosos sobre nuestro estado de ánimo sino que también actúa sobre el organismo aunque, eso sí, no es una terapia absoluta que cure por sí sola sino que debe utilizarse como apoyo a otras terapias ante la enfermedad

Tiene efecto analgésico: favorece la producción de endorfinas y encefalinas en el cerebro

Elimina el insomnio gracias a la sana fatiga que genera

Cada carcajada pone en marcha cerca de 400 músculos, incluidos algunos del estómago que sólo se pueden ejercitar con la risa

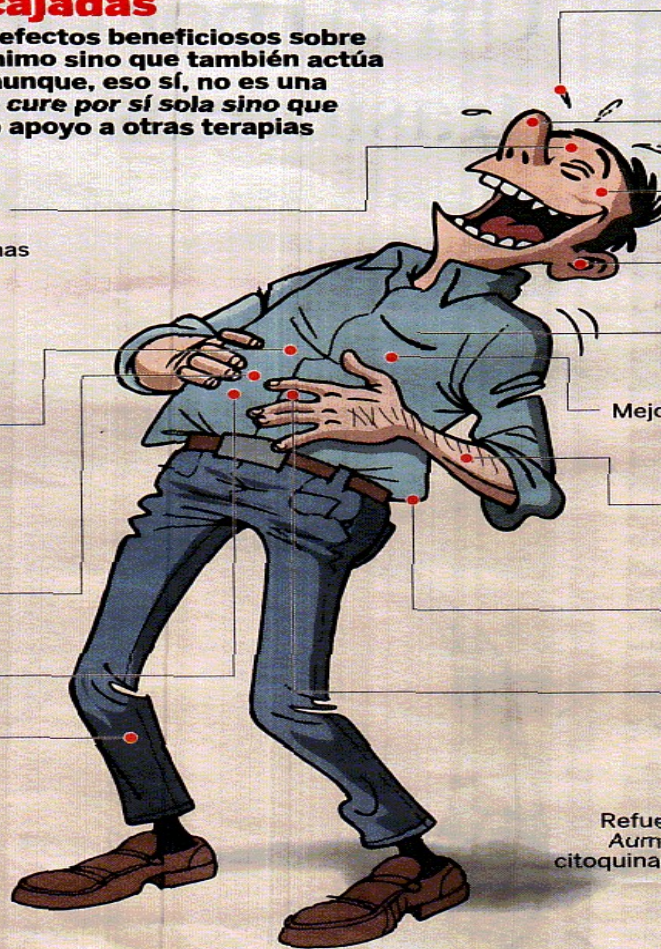
Favorece la eliminación de la bilis

El diafragma origina un masaje interno que facilita la digestión

Mejora la circulación

Se eliminan las toxinas

Elimina el estrés



Se limpian los ojos con lágrimas

Nariz: la risa, al hacer vibrar la cabeza, despeja la nariz

Cara: Rejuvenece al estirar y estimular los músculos de la cara

Oídos: las carcajadas, al hacer vibrar al cabeza, despeja los oídos

Fortalece el corazón

Mejora la capacidad respiratoria: entra el doble de aire en los pulmones (12 litros en lugar de los 6 habituales)

Piel: se oxigena más gracias al doble de aire que entra en los pulmones

Se masajea y estiran la columna vertebral y las cervicales

Se evita el estreñimiento

Baja la hipertensión, ya que se relajan los músculos lisos de las arterias

Refuerza el sistema inmunológico: Aumenta el número de linfocitos, citoquinas y ciertas inmunoglobulinas

Es un arma eficaz contra la depresión

J. L. Montoro / LA RAZÓN

Ejercicio físico

- Control del peso, libido, sueño, T.A., protección cardiovascular, cáncer.
- refuerzo del sistema inmune:
 - células NK (muy sensibles a las emociones)
- Depresión



Ejercicio físico

- Detención del flujo incesante de ideas negativas
- Tras 15' de esfuerzo sostenido se entra en un estado en que los pensamientos son espontáneamente positivos.
- Dosis: 20', 3 veces/semana (con depresión o ansiedad, aumentar la dosis)
- El ejercicio colectivo es más eficaz que el individual



¿Cómo se aprende a amar?

- Una inadecuada estimulación produce un fallo en el desarrollo integrador como ser humano.
- Al ser acariciado, abrazado, transportado en brazos, reconfortado y hablado con dulzura, es decir, cuando es amado, el niño aprende a acariciar, a abrazar, a reconfortar y a hablar con dulzura, es decir a amar a otros.



La estimulación cutánea, cinestésica y el sexo

- Evidencia abundante de que los individuos que han recibido los cuidados maternos adecuados son claramente superiores en todas las relaciones.



Cuando los sentimientos son inaccesibles...

■ ... empezar trabajando por el cuerpo!

- Escáner corporal
- Relajación autógena
- C^a corporal
- Masaje
- Interocepción

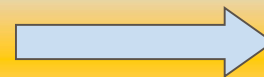


Interocepción

Estado
límbico



Ínsula



C Pf M dcha

Los genes también se relajan



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Genomic Counter-Stress Changes Induced by the Relaxation Response

Jeffery A. Dusek^{1,2,3,6*}, Hasan H. Otu^{3,4*}, Ann L. Wohlhueter¹, Manoj Bhasin^{3,4}, Luiz F. Zerbini^{3,4}, Marie G. Joseph⁴, Herbert Benson^{1,3,5*}, Towia A. Libermann^{3,4*}

PLoS ONE | www.plosone.org

1

July 2008 | Volume 3 | Issue 7 | e2576

■ *Las técnicas de relajación modifican los genes*

Análisis de genes con expresión diferencial

M: practicantes habituales

N1: no practicantes

N2: control, 8 semanas de práctica

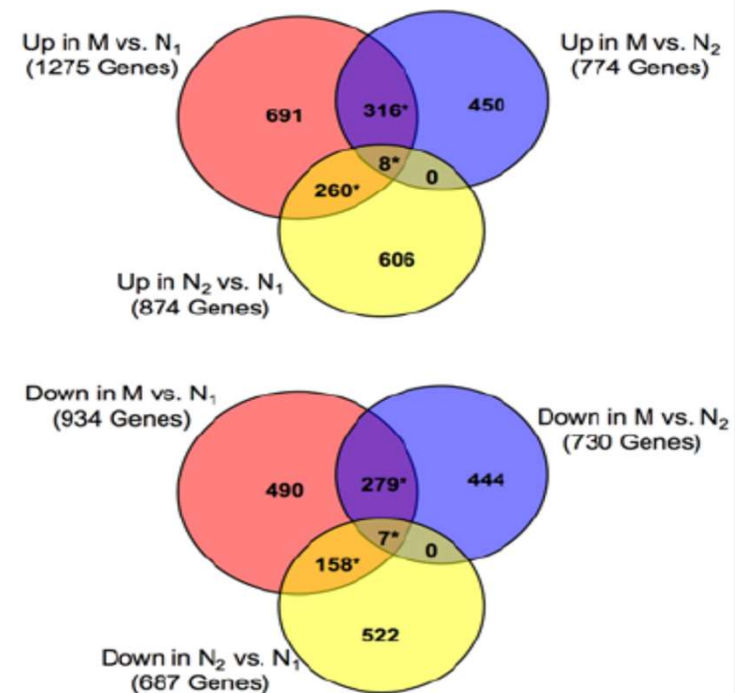
ESTUDIO GENÉTICO, RESULTADOS:

-**2209 genes** se expresan de forma diferencial entre practicantes y quienes no lo son.

-**1561 genes** se expresan de forma diferencial entre el grupo control y los no practicantes

-**433 genes** diferenciales expresados compartidos por el grupo de relajación y el control

a)



Respuesta de relajación

Contrapartida de respuesta de estrés.

Meditación, oración, yoga, tai-chi, ejercicios respiratorios, relajación muscular progresiva, biofeedback, visualización guiada, qigong, ...

↓ consumo de O₂; ↑ NO exhalado;
↓ distress psicológico

La mente puede afectar los genes: Cambios genómicos del metabolismo celular, fosforilación oxidativa, respuesta al estrés oxidativo, generación de especies de O₂ reactivas.



Dusek JA, et al. Genomic counter-stress changes induced by the relaxation response. PLOSone 2008; 3: e2576.

Estrés vs. relajación

Respuesta de estrés- RE



Respuesta de relajación- RR



Genes activados por la RR

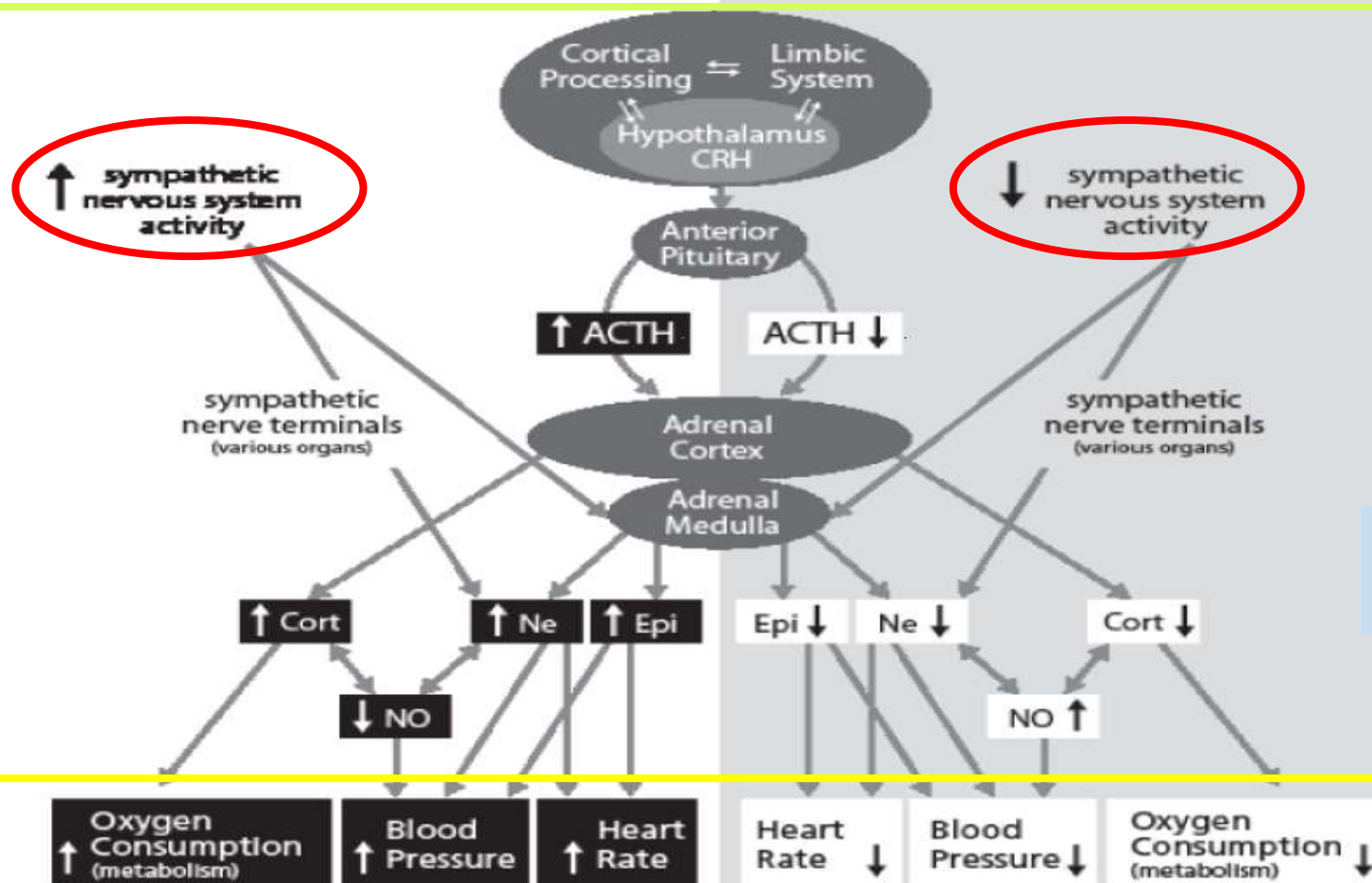
Cambios del metabolismo celular
Fosforilación oxidativa
Generación de especies de O reactivo
Respuesta al estrés oxidativo
Celularidad hematopoyética



La mente afecta los genes

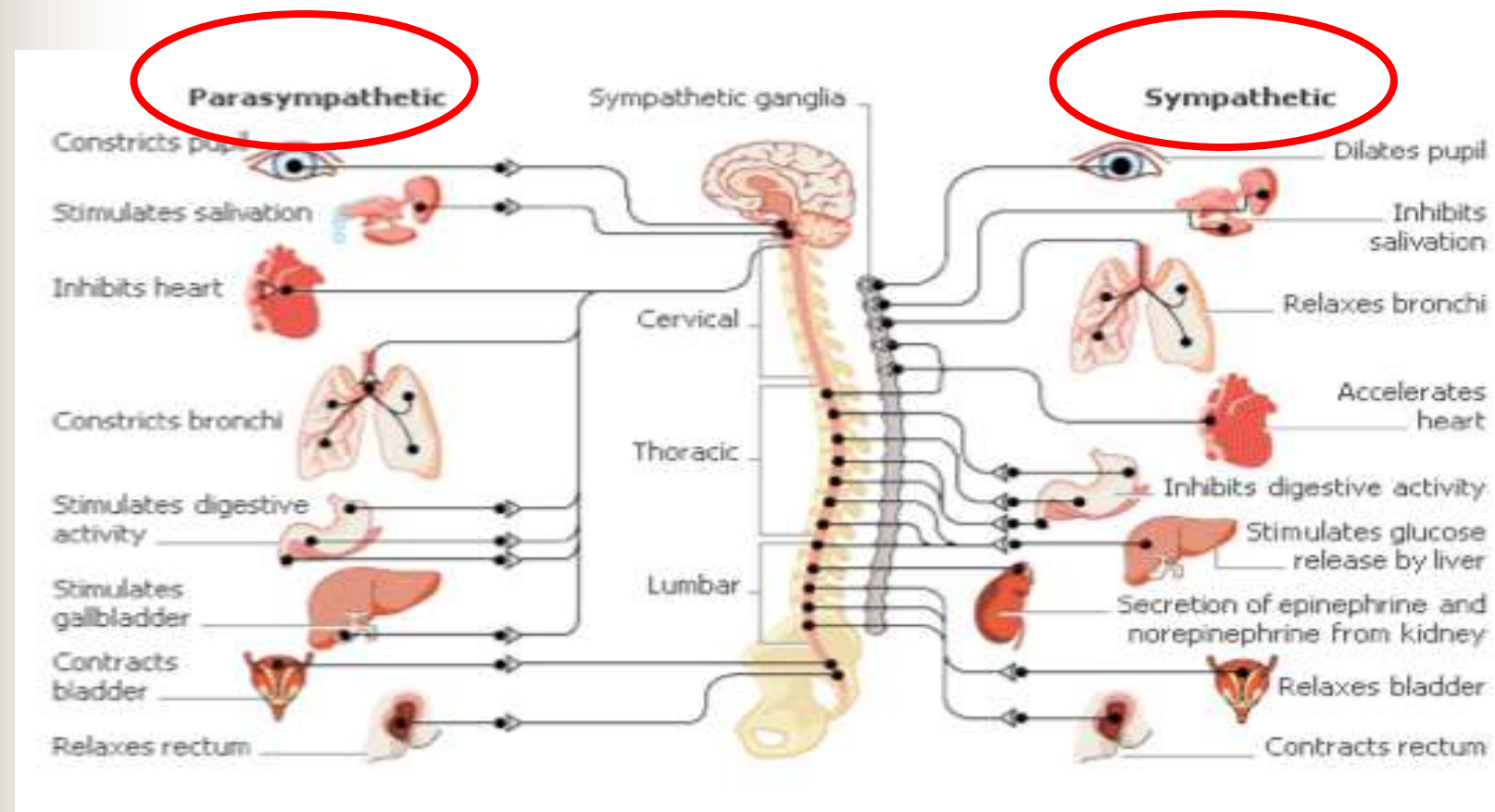
STRESS RESPONSE (Involuntary/reflexive)

RELAXATION RESPONSE (Requires conscious elicitation and repeated practice)



Dusek et al,
2009

Técnicas de relajación



Respuesta de relajación

- La RR provoca cambios específicos en la expresión génica tanto en practicantes a largo como a corto plazo
- Dichos cambios génicos resultan en efectos fisiológicos a largo plazo

Diferencias genéticas entre practicantes habituales de técnicas de RR
Diferencias genéticas después de 8 semanas de práctica

Respuesta de relajación → modificación cadena genética →

- genes del proceso de la inflamación
- genes del proceso de radicales libres

Técnicas de relajación

- Disminuyen el estrés
- Mejoran la forma física
- Mejoran el Sistema Inmune

- Disminuyen la TA
- Mejoran la VFC
- Optimizan el consumo de O₂
- Modifican los genes



Brain Reward System

Sistema de recompensa cerebral, produce un refuerzo positivo del SI dependiendo del estado emocional, a través del circuito límbico-hipotalámico:



Agua
Comida
Sexo



Uso terapéutico de estimulación cortical y estímulo mediante la percepción y el pensamiento: yoga, masaje, visualización.

Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. J Neuroimmunol 2006; 172: 38-58.

Activation of the reward system boosts innate and adaptive immunity

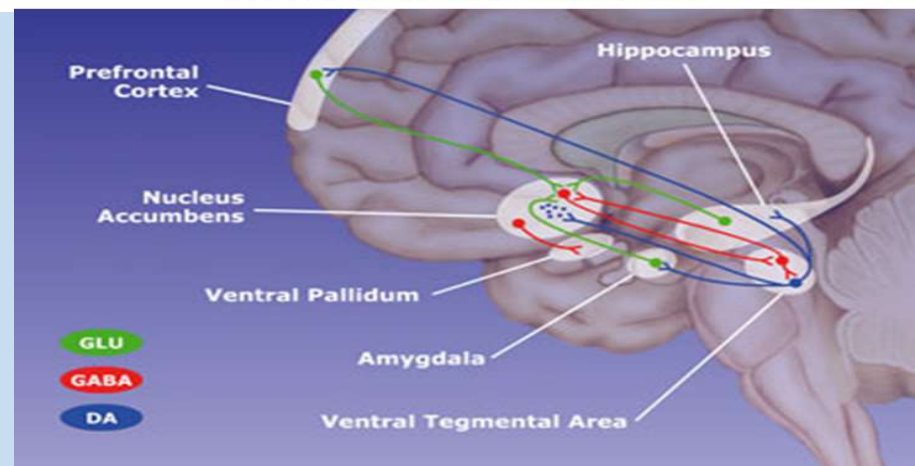
Tamar L Ben-Shaanan^{1,2}, Hilla Azulay-Debby^{1,2}, Tania Dubovik¹, Elina Starosvetsky¹, Ben Korin^{1,2}, Maya Schiller^{1,2}, Nathaniel L Green^{1,2}, Yasmin Admon¹, Fahed Hakim^{1,3}, Shai S Shen-Orr^{1,4,5} & Asya Rolls^{1,2,5}

Las expectativas contribuyen a los beneficios del efecto placebo

Las expectativas positivas están mediadas por el sistema de recompensa del cerebro

Área tegmental ventral (VTA), clave del sistema de recompensa y la inmunidad

The Reward Circuit



Intersections Between Neuroimmune and Microbiota

Colette G. Ngo Ndjom, Xavier F. Gonzalez, and Harlan P. Jones

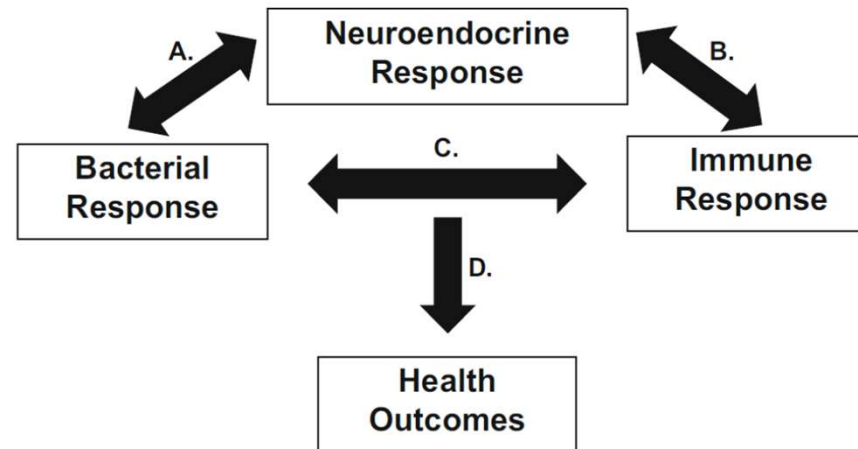


Fig. 4 Neuroendocrine-immune-microbiota axis. Conceptual framework. This model highlights bidirectional interactions between three major disciplines (microbiology, neurobiology, and immunology) that form a complex integrative network defining neuroendocrine-bacterial (**a**); neuroendocrine-immune (**b**); and bacterial-immune (**c**) proposed to determine health outcomes (**d**)

Glándula pineal

- Ordenador de luz – ritmos circadianos
- Clave de la paz y la RR
- Freno de todos los circuitos del estrés
- Aquietamiento de las gonadotrofinas

Serotonina



■ **Melatonina**

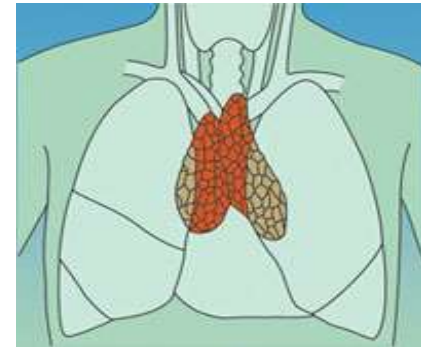
Tonifica el timo

El sueño,
anticancerígeno



Eje epifiso-tímico

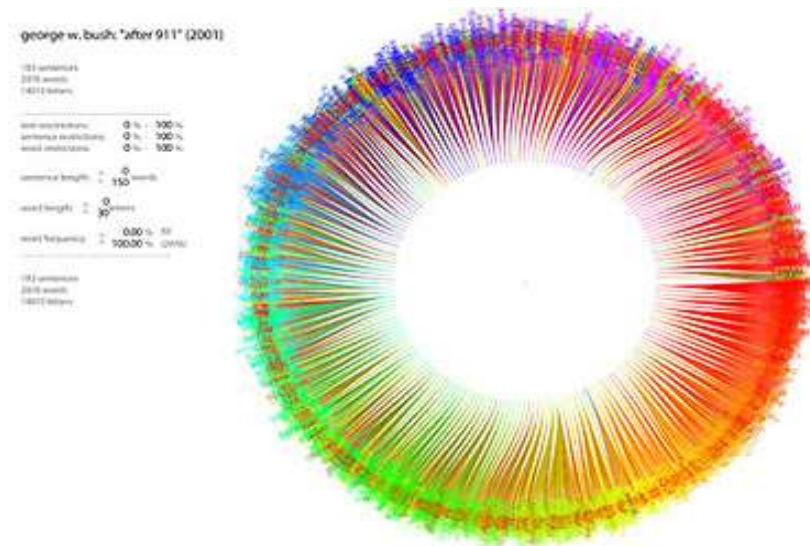
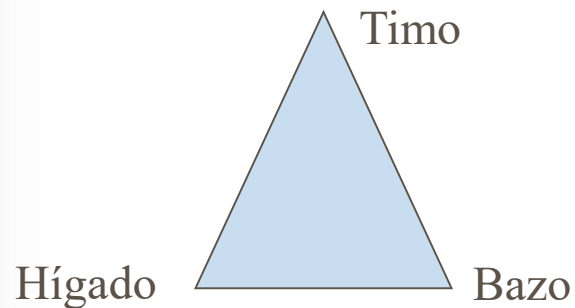
- Longevidad
- Muerte:
 - Prematura: la llama de la vida se apaga precozmente
 - Natural: cuando se acaba el aceite de la lámpara
- Eje epifiso-tímico →
tono del sistema inmune → cantidad de
energía → longevidad



Trabajo con luz para reforzar el SI

- Luz imaginada →
efecto directo sobre el hipotálamo → hipófisis → SI

- Visualización



Bandas y columnas



La experiencia cambia la estructura del cerebro

Creación deliberada de integración

Capacidad de percibir el estado interno del cuerpo:

Equilibrio

Alineación

Propiocepción

Interocepción (lámina 1 médula espinal → ínsula)

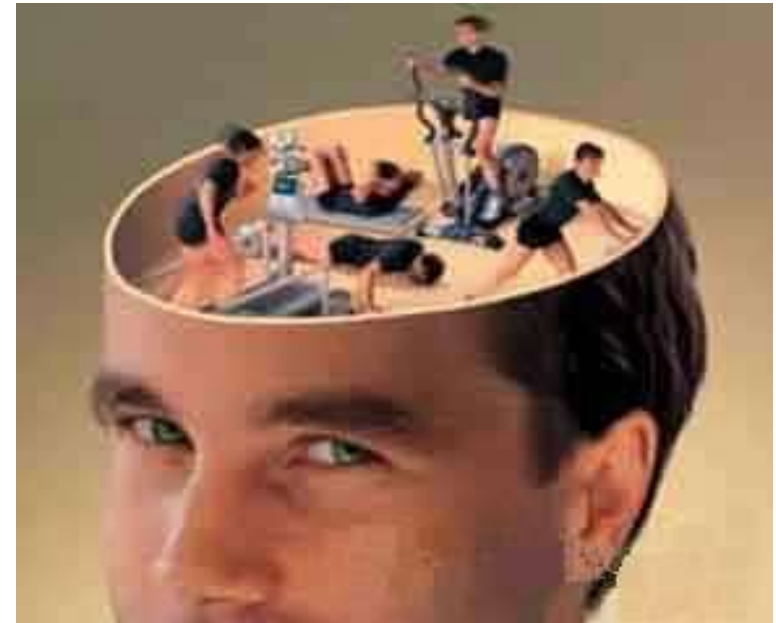
Enterocepción (corazón, pulmones, intestinos)

Posición en el espacio, señales musculares,
dientes, receptores sensoriales de dolor, tacto
sensual



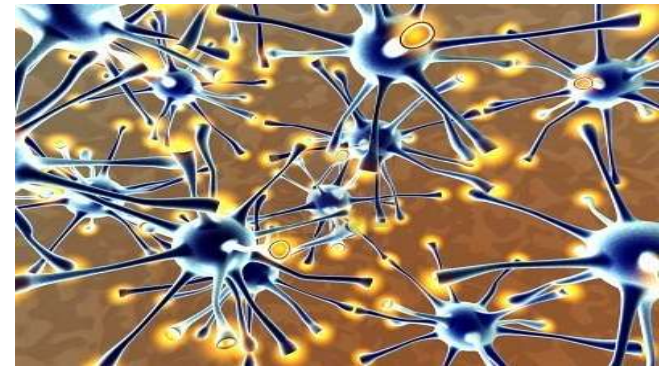
Cómo aumentar la neuroplasticidad

- Centrar la atención
- Ejercicio aeróbico
- Novedad
- Excitación
- Dieta
- Sueño
- Neurotransmisores
 - 5-HTP, GABA, tirosina



Ejercicios sinápticos

- Atención plena (núcleos basales → Ach)
 - Neuromodulación
 - Neuroplasticidad
 - Aprendizaje
- Escáner corporal
- Centrar la atención en el corazón
- Lugar seguro
 - Domesticación del área prefrontal
 - Integración vertical
- Tensar y relajar
- Estimulación bilateral



Objetivo de todas:

- generar sensaciones para reconocer los cambios internos
- aprender a soportar lo que antes era intolerable

MUCHAS GRACIAS

