

Los estados psíquicos se traducen en moléculas biológicas: las consecuencias para la medicina y la psicología

Os estados psíquicos são traduzidos em moléculas biológicas: as consequências para a medicina e a psicologia

71

Moods are translated into biological molecules: the consequences for medicine and psychology

Anna Giulia Bottaccioli¹, Francesco Bottaccioli².

¹ Medica specialista in Medicina interna, insegna “Psicosomatica” all’Università san Raffaele di Milano e “Clinica PNEI” nella formazione post-laurea delle Università di Napoli e di Torino. Membro del Direttivo nazionale SIPNEI. Correo de contacto: annagiulia.bottaccioli@gmail.com.

² Filosofo della scienza e Psicologo neurocognitivo, insegna “Fondamenti di Psiconeuroendocrinoimmunologia” nella Formazione post-laurea di numerose Università Italiane. Fondatore e Presidente onorario SIPNEI. Correo de contacto: francesco.bottaccioli@gmail.com

Fecha de Recepción: 2023-02-02 Aceptado: 2023-03-03



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

NB: La Secretaría Editorial tradujo el presente artículo del italiano al castellano. Para consultar la versión original seguir [este enlace](#)

Resumen

En abril de 2022 los autores publicaron, por invitación de una revista internacional de biología molecular, una extensa revisión que reúne las principales evidencias científicas sobre la relación entre la vida psíquica y la biología, extrayendo algunas conclusiones de carácter general sobre psicología y medicina (Bottaccioli et al., 2022). Este artículo resume algunos de los aspectos más relevantes presentados en esa revisión.

Palabras Claves: relación bidireccional entre biología y psicología; evidencia científica; psiconeuroendocrinoimmunología (pnei/pine); epigenética; reduccionismo.

Resumo

Em abril de 2022 os autores publicaram, a convite de uma revista internacional de biologia molecular, uma extensa revisão que reuniu as principais evidências científicas sobre a relação entre vida psíquica e biologia, extraindo algumas conclusões de caráter geral sobre psicologia e medicina (Bottaccioli et al., 2022). Este artigo resume os aspectos mais relevantes apresentados nesta revisão.

Palabras chave: relação bidirecional entre biologia e psicologia; evidência científica; psiconeuroendocrinoinmunologia (pnei/pine); epigenética; reducionismo.

Abstract

In April 2022 the authors published, by invitation of an international journal of molecular biology, an extensive review reporting the main scientific evidence on the relationship between psychic life and biology, drawing some general conclusions about psychology and medicine (Bottaccioli et al., 2022). The present article takes up some of the key passages presented in that review.

Keywords: biology and psychology bidirectional relationships; scientific evidence; psiconeuroendocrineimmunology (PNEI); epigenetics; reductionism.

Introducción y Marco metodológico preliminar

Es oportuno al inicio de este artículo, hacer algunas aclaraciones metodológicas para evitar malentendidos y juicios precipitados en un terreno marcado por un debate centenario. El artículo examina la relación entre los estados mentales y la biología. No se ocupa de los factores etiológicos que subyacen a los estados mentales. Por tanto, no aborda, salvo de manera incidental y subordinada al desarrollo del razonamiento, las múltiples causas (condiciones relacionales, conductuales, sociales, biológicas) de la depresión, la soledad u otras condiciones psíquicas, sino que ilustra los mecanismos de los sistemas involucrados (eje del estrés, activación inmunitaria en los diversos órganos, incluido el cerebro, etc.) y moleculares (epigenéticas, bioquímicas) con las que estas condiciones psíquicas influyen en la biología.

Se optó por esta elección sea por economía de razonamiento como también debido a que, históricamente, ese es el obstáculo a superar, resumido en las preguntas: ¿cómo, con qué mecanismos verificables, un evento emocional o un estado psíquico logra influir en la biología? Para responderlas se ha evitado una discusión filosófica, aunque de gran interés que, además, se han desarrollado en otros contextos (Bottaccioli, 2014a; Bottaccioli y Bottaccioli, 2022; Bastianelli et al., 2021; Bottaccioli, 2022), referidos a mente/cuerpo en la discusión entre eliminacionistas, dualistas, reduccionistas, funcionalistas, emergentistas, remitiendo al lector para un cuadro exhaustivo del debate a Di Francesco, Marraffa y Tomasetta (2017) y Nannini (2020). Para mayor claridad, la postura de los autores, a nivel filosófico, es una posición que puede calificarse de "emergentista", es decir, se concibe la dimensión psíquica como emergente de la actividad del sistema nervioso central y del conjunto de la red biológica humana, pero que no es reducible sólo a ésta y que, más aún, es capaz de retroaccionar sobre la biología de la que surge.

Además, se aclara que, cuando en este artículo se hace referencia a una condición de estrés, se lo hace según la literatura de las últimas décadas, esto es una condición de sufrimiento psíquico crónico, resultante de traumas y eventos significativos en el transcurso de la vida que han desbordado los recursos del sujeto y su capacidad de afrontamiento (*coping*), superando lo que se denomina "carga alostática" (McEwen, 1998; McEwen y Akil, 2020). Finalmente, por razones de espacio, aquí no se discuten las vías de comunicación bidireccionales entre la psique y los sistemas biológicos que se han tratado en otro lugar (Bottaccioli et al., 2022) a las que se refiere a los lectores.

El diálogo entre el cerebro y el sistema inmunitario está profundamente influido por los estados mentales y los factores psicosociales.

Hoy, investigadores y estudiosos de los campos psicológico y biomédico se encuentran en la favorable posición de poder avanzar aquel programa de investigación de la medicina psicosomática, iniciado a fines de la década de 1930

del siglo pasado por Franz Alexander (1939) y desarrollado en la década de 1970 por George Angel (trad. en 1977). Es así posible documentar las relaciones psique-cerebro-cuerpo y resaltar los mecanismos por los cuales el estrés, las emociones, los estados mentales y sociales activan diversos sistemas celulares. Se comentarán algunos ejemplos significativos, pero antes es necesario hacer una breve presentación de las innovaciones aportadas por la biología que permiten explicar, a través de los principios de la epigenética, de qué manera el mundo psíquico se convierte y expresa en aspectos que atañen a la biología molecular.

Los mecanismos de traducción de la vida psíquica en biología: la epigenética

Las ciencias biológicas son el motor de una revolución trascendental, que crea condiciones sin precedentes para la comparación y la colaboración entre la psicología y la biología, sentando la construcción de una teoría de la naturaleza humana sobre bases absolutamente nuevas. En lugar del paradigma reduccionista y determinista, ha surgido otro alternativo que interpreta al genoma ya no como un centro directivo que da instrucciones al organismo, sino como un dispositivo adaptativo que responde a las necesidades ambientales mediante la regulación de la expresión génica. La epigenética es la ciencia en rápida expansión que estudia los mecanismos moleculares con los que el medio ambiente y la vida individual modulan la información contenida en el genoma (Bottaccioli, 2014a). Una característica peculiar de la expresión de los marcadores epigenéticos (que no se detallarán aquí, remitiendo al lector interesado a Bottaccioli y Bottaccioli, 2020, cap. 4; Tollefsbol, 2021 y a la nota al pie¹) es que, a diferencia de las mutaciones genéticas, pueden ser reversibles. La reversión de estos cambios en la expresión de la información génica se puede lograr mediante diversas estrategias: conductuales, por ejemplo con adecuación de los hábitos alimentarios (Nur et al., 2021); psicológicas, por ejemplo con psicoterapia y técnicas mente/cuerpo (Rodríguez et al., 2021; Buric et al., 2017); farmacológicos, por ejemplo con epifármacos para el cáncer (Miranda Furtado et al., 2019).

Estas nuevas investigaciones esclarecen las relaciones entre las primeras etapas de la vida a partir del período prenatal, los estilos de personalidad y la salud del niño y del adulto. También explican los mecanismos moleculares por los cuales las características de nuestra vida (contaminación, nutrición, sedentarismo, estrés, posición social) e incluso nuestro género influyen en la biología del organismo, modificándola. Lo antedicho proporciona las bases científicas para una vigorosa integración entre biología, medicina y psicología (Bottaccioli, 2014b). La biología transita así una etapa estimulante, porque la revolución copernicana en curso permite cerrar el abismo que ha separado históricamente el estudio de la dimensión

¹N del T. La epigenética, o epigénesis, corresponde a un área de la biología en progresivo crecimiento enfocada a investigar los cambios heredables en la expresión génica que ocurren sin alterar la secuencia del DNA. Así, se concibe un código epigenético (epigenoma) que amplifica el potencial del código genético, para acumular y modular su información. El DNA idéntico contenido en los diversos núcleos celulares está muy plegado y compactado con proteínas histónicas, formando la cromatina. Cambios en el DNA y/o en las histonas de la cromatina por metilación, fosforilación o acetilación acaecen como respuestas a señales del ambiente, concebido éste en su modo más amplio, modulando la expresión de los genes, encendiéndolo o apagándolo (*on/off*) su capacidad de expresarse. Así, comparando genoma y epigenoma con un libro, el primero sería las letras, palabras y frases, idénticas en todas las copias del libro. El epigenoma sería la interpretación de éstas, dependiente de la complejidad de factores subjetivos, formativos, emocionales, etc de cada "lector" y que variarían con cada lectura (Rovasio et al. Cap 5, pag115-163, "Relaciones de la Célula hacia su interior y con su medio exterior, 2016")

biológica humana de la dimensión psíquica e histórico-social, dando como resultado la posibilidad inédita de que el estudio de una enriquezca la comprensión de las otras. Por lo tanto, se abre una etapa llena de oportunidades para las ciencias de la mente. Oportunidades que no tuvieron los académicos de generaciones anteriores, cuyas teorías chocaron y/o encallaron contra la biología reduccionista dominante, obligándolos a adoptar modelos dualistas, más o menos disfrazados de instintivismo, o a refugiarse en el culturalismo sociológico. Hoy, la disponibilidad de una biología no reduccionista permite concebir al ser humano como un complejo organismo biológico dotado de un desarrollado sistema psíquico que está influido - y a su vez, recíprocamente moldeado - por la dimensión biológica.

Las primeras etapas de la vida.

En 2004, el grupo de investigación liderado por Michael Meney, profesor de la Universidad McGill de Montreal y destacado investigador en epigenética neurobiológica, publicó un artículo (Weaver et al., 2004) que marcó un punto de inflexión ya que por primera vez se demostró, a través de la epigenética, que el comportamiento de la madre gestante deja su huella duradera en la biología del cerebro en desarrollo. En efecto, las crías de ratas paridas por madres "no cariñosas" (es decir, hembras que eran algo deficientes en el cuidado tradicional de su camada) en comparación con otras camadas criadas por madres "cariñosas", presentaban una "firma" o marca epigenética específica: la hipermetilación a nivel de citosina e histonas promotoras del gen del receptor hipocampal de glucocorticoides (GR). Esta huella epigenética provoca que el hipocampo, y consecuentemente con él, el eje del estrés, sea mucho menos eficiente. Las crías de camadas "desatendidas" durante su desarrollo, presentaron una respuesta alterada al estrés en comparación con las ratas criadas con mayor cuidado. Más importante aún, las hembras provenientes de dichas camadas, criadas por madres no cariñosas presentaron el mismo epigenoma que sus madres y por lo tanto reprodujeron el mismo comportamiento desatendido/poco cariñoso hacia sus proles.

Alguien podría objetar que la diversidad biológica y conductual es el resultado de una diferencia genética y que, por lo tanto, el comportamiento materno no tiene nada que ver con eso. En realidad, la evidencia de que es el comportamiento materno el que induce la firma o huella epigenética y no una predisposición genética se demuestra por el hecho que, inversamente, cuando las crías lactantes nacidas de madres cuidadosas fueron amamantadas por madres "no cariñosas", la misma firma epigenética anómala se registró en el hipotálamo de los miembros de esta camada, manifestando el mismo comportamiento de los cachorros nacidos de madres poco cuidadosas. Así entonces, son los cuidados maternos los que "marcan" el cerebro inmaduro en desarrollo. En años más recientes, estudios en humanos han confirmado lo que se había documentado en animales. En efecto, un metanálisis (Palma-Gudiel et al., 2015) encontró una correlación significativa entre el estrés psicosocial materno y la firma epigenética desadaptativa del gen que codifica el receptor de glucocorticoides (el gen se denomina NR3C1).

El estrés durante el embarazo es una línea de investigación relevante de la que surgen evidencias sobre la modulación epigenética durante el desarrollo fetal. El estrés materno está asociado a un ambiente inflamatorio interno que marca y condiciona epigenéticamente el eje del estrés y a ciertas moléculas claves para el

desarrollo del feto. Las condiciones estresantes en el embarazo también debidas a la pobreza y el bajo estatus social, así como la ansiedad, depresión y mala nutrición, se correlacionan con alteraciones epigenéticas en el feto y afectan a moléculas y sistemas metabólicos claves: el eje neuroendocrino del estrés (con el gen NR3C1 mencionado anteriormente), el circuito de la serotonina (con alteración del gen que codifica el transportador de serotonina), el de la oxitocina y la plasticidad cerebral. Finalmente, el estrés en la gestante altera un sistema protector placentario del feto, basado en una enzima que controla la cantidad de cortisol materno que pasa al entorno fetal (Vaiserman y Koliada, 2017; Szyf, 2021).

Una investigación experimental realizada en la Universidad de Dresde, Alemania ha aportado recientemente una demostración adicional cuando, en condiciones de estrés materno, se produce un exceso de cortisol en el entorno uterino. Un grupo de investigadores del Departamento de Psicoterapia y Medicina Psicosomática de su Facultad de Medicina, estudiaron una muestra de más de 150 mujeres embarazadas y documentaron una relación significativa entre altos niveles de depresión en el embarazo y mayores concentraciones de cortisol en el cabello de bebés de 2 y 8 semanas de vida posnatal. El aumento de cortisol en el cabello² de los recién nacidos evidentemente fue «incrustado en el período intrauterino», según las conclusiones de dicha investigación (Karl et al., 2022).

Parece superfluo recordar aquí que los sistemas de estrés, plasticidad cerebral, serotonina y oxitocina son sistemas cerebrales muy importantes, cuya desregulación está relacionada con la aparición de trastornos psiquiátricos de diversa índole en el transcurso de la vida (Bottaccioli et al., 2019). Al respecto existe una considerable cantidad de investigaciones, que se pueden englobar en el marco de circunstancias identificadas con el acrónimo ACE (*Adverse Childhood Experiences*), que subrayan cómo la exposición a experiencias adversas en la infancia aumenta la posibilidad de aparición de enfermedades mentales o físicas en las futuras etapas de la vida, incluso en la vejez (Gauvrit et al., 2022). Esta línea de investigación se inició en la década de 1990 gracias a la colaboración entre el Centro de Control y Prevención de Enfermedades y el *Centro Permanente de Evaluación de la Salud de Kaiser* en San Diego, California. En total, se estudiaron muchos miles de sujetos y fue posible clasificar los diferentes tipos de adversidades sufridas en la infancia (maltrato físico, maltrato psicológico recurrente, abuso sexual, abandono físico y emocional, entre otros) para luego evaluar la prevalencia de trastornos conductuales y de salud en la edad adulta, en relación con experiencias desfavorables en la infancia (los estudios están resumidos y comentados por Lazzari, 2019, pp. 55-65). Las consecuencias se refieren tanto a trastornos de importancia médica como el sobrepeso, la obesidad y el asma, como de interés psicológico, como ser el aumento de la depresión, el consumo de drogas y los intentos de suicidio. Desde el punto de vista de los mecanismos moleculares, es emblemático un gran estudio longitudinal, realizado por investigadores del

²Ya es rutinario medir la concentración de cortisol no sólo en sangre, sino también en saliva y cabello, cuyas medidas son plenamente comparables con las obtenidas en sangre, con evidentes ventajas en términos de seguridad en el manejo y muestreo, que en el caso de la saliva, puede repetirse fácilmente varias veces durante el día, lo que permite un examen preciso del ritmo circadiano de esta hormona, que suele estar alterado en los trastornos psiquiátricos; mientras que, en el caso del cabello, la medición permite una evaluación "histórica" de la descarga de cortisol, ya que en 1 cm de cabello (en sentido próximo- distal respecto al bulbo, N del T) es posible tener una estimación de la cantidad de cortisol producido y depositado a lo largo de un mes.

Departamento de Epidemiología del *University College London (UCL)* (Chen y Lacey, 2018). Estos epidemiólogos estudiaron una cohorte de personas nacidas en Inglaterra en una sola semana, en 1958, que posteriormente fueron seguidas hasta la edad adulta con fines psicosociales. A los 43 años se realizó un control biomédico a dicha muestra en la que participaron más de 9.000 personas. Los investigadores documentaron una relación proporcional, o correlacional, entre la intensidad de las adversidades infantiles relevadas (abandono físico, separación de los padres, conflictos familiares, etc.) y el nivel de proteína C reactiva (PCR) y otros marcadores inflamatorios, en estos adultos.

Por último, también es de gran interés las investigaciones en el campo inter y transgeneracional, es decir, sobre la transmisión de problemas conductuales y psicológicos entre padres e hijos y también entre abuelos y nietos. Una investigación preliminar involucró a 350 díadas de padres e hijos. Las conclusiones fueron que los hijos de padres que habían sufrido una o más ACE en la infancia tenían un estado de salud peor, en particular mayor frecuencia de asma y alteraciones del comportamiento como por ejemplo, un exceso de tiempo frente a la televisión (Lê-Scherban et al., 2018). Un estudio más amplio (Sun et al., 2017), en el que participaron alrededor de 1.300 madres de niños de entre 4 meses y 4 años, pudo documentar una relación entre el abuso (físico, sexual y psicológico) sufrido por las madres en la infancia y el desarrollo de los niños con problemas identificados a través de las evaluaciones de los padres sobre el estado de desarrollo según el criterio *Parents' Evaluations of Developmental Status (PEDS)*.

A su vez, la pandemia de COVID-19 ha sometido a las embarazadas a una condición de estrés particularmente intenso. La ansiedad y la depresión fueron los trastornos registrados con mayor frecuencia. Según investigaciones realizadas con muestras numerosas de individuos, los síntomas depresivos y ansiosos han aumentado considerablemente en comparación con la situación anterior a la pandemia, pero especialmente en la etapa de confinamiento total, durante la cual los porcentajes alcanzaron niveles extremadamente altos: de hasta el 50 % de síntomas depresivos y el 70 % de síntomas de ansiedad (Koenen, 2020; Lebel et al., 2020). Estas investigaciones han encontrado una relación significativa entre el sufrimiento materno y alteraciones de algunos circuitos cerebrales del feto y del recién nacido. En particular, un estudio de un grupo del Instituto del Cerebro en Desarrollo de EE. UU. del Hospital Nacional de Niños (*Developing Brain Institute from the Children's National Hospital*) en Washington, D.C., comparó las imágenes cerebrales de los fetos de mujeres embarazadas antes y durante la pandemia, registrando también el nivel relativo de estrés de las gestantes. Durante la pandemia, el mayor nivel de estrés y depresión registrado durante el embarazo se correlacionó con una reducción en el volumen del cerebro fetal y un retraso en el desarrollo del hipocampo, el cerebelo y las áreas corticales (Lu et al., 2022).

Para explicar estas alteraciones, es lógico suponer que las experiencias intrapsíquicas de progenitores maltratados en la infancia juegan un papel fundamental, con consecuencias negativas en la calidad de sus vínculos de crianza y apego. Los estudios observacionales respaldan el razonamiento anterior (Uddin et al., 2020) pero, a los efectos del interés en la investigación de los autores de este artículo, es útil ver si existen correlatos biológicos, es decir, si las experiencias infantiles adversas de los padres han dejado marcas en las gametas y por lo tanto,

en el epigenoma que se transmite a la descendencia. En este marco, una serie sustancial de estudios en animales, sometidos a agresiones experimentales tanto de naturaleza química como social (exposición a pesticidas, cocaína, trauma, estrés social), documenta en machos la presencia en el esperma de firmas, o huellas, epigenéticas que se transmitirán no solo a la prole, sino también a las generaciones posteriores (Watkins et al., 2020). Publicaciones recientes (resumidas y discutidas por Kleeman et al., 2022) han demostrado que los espermatozoides humanos también pueden sufrir cambios epigenéticos y transmitir información sobre situaciones de activación inmunológica de los padres en el período previo a la concepción, causada por ejemplo por una infección (toxoplasmosis), y que esta información epigenética podría afectar el funcionamiento del cerebro y el sistema inmunitario de la descendencia durante varias generaciones, sin que se vuelvan a exponer a la infección. No tiene sentido entrar aquí en detalles técnicos adicionales por los cuales se producen dichas modificaciones epigenéticas en los espermatozoides, pero el lector no debe perder de vista la trascendencia de estas investigaciones que se encuentran en pleno desarrollo y que, aunque no concluyentes, abren un campo de observaciones y teorizaciones que involucran la misma visión de la evolución humana (Jablonka y Lamb, 2020; Bonduriansky y Day, 2018/2020).

La Soledad

La soledad y la exclusión social, tanto en las personas mayores, en hombres y mujeres de mediana edad, como en niños, se asocian con: 1) un perfil psicológico bien definido, caracterizado por ansiedad, miedo a recibir valoraciones negativas de los demás y extrema sensibilidad al rechazo; 2) una duplicación de los niveles de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] e interleucinas); 3) una notable reactividad del sistema inmunológico a los estresores sociales y naturales como, por ejemplo, presenciar el ataque de una serpiente (Bermick y Schaller, 2022).

El sistema inmunitario de las personas que viven, o incluso que se sienten solas, se modifica epigenéticamente predisponiendo al individuo hacia una condición sistémica proinflamatoria. Estudios fundamentales del grupo de Steven Cole (2015), de la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA), han documentado que vivir en condiciones de soledad altera el perfil epigenético de las células inmunitarias, hecho que se caracteriza por una mayor expresión de los genes que codifican citocinas inflamatorias y, por el contrario, una expresión disminuida de genes que codifican anticuerpos y citocinas antivirales, como los interferones. Este desequilibrio del sistema inmunológico inducido por la soledad, real o percibida, según la investigación de Cole, adquiere características de estabilidad (“respuesta transcripcional conservada a la adversidad”, *conserved transcriptional response to adversity [CTRA]*) que expone a la persona a formas graves de enfermedades infecciosas e incluso riesgo aumentado de desarrollar ciertos tumores. Respecto a estos últimos, estudios realizados en mujeres con cáncer de mama y ovario documentan una relación directa entre el nivel de soledad y la

alteración del sistema inmunológico en sentido inflamatorio y pro-metastásico (Bower et al., 2018; Lutgendorf et al., 2020).

La soledad y el aislamiento, también tienen efectos significativos en el cerebro. Una revisión sistemática, que analizó 41 estudios controlados con más de 16.000 participantes, en los cuales se aplicaron diversas técnicas de neuroimagen, pudo documentar una alteración de la estructura y/o función de una serie de áreas cerebrales de fundamental importancia como la corteza prefrontal dorsolateral, la ínsula anterior, amígdala, hipocampo y otros (Lam et al., 2021). La misma revisión puso en evidencia una relación entre la soledad y un mayor riesgo de demencia y marcadores biológicos asociados con la enfermedad de Alzheimer. Además, la soledad, según otras investigaciones, se asocia con alteraciones metabólicas, como diabetes tipo 2, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares, hasta el punto de que los investigadores han acuñado para la soledad el abarcativo término de “síndrome inmunometabólico” (Pourriyahi et al., 2021).

Depresión y otros trastornos psiquiátricos

En los últimos 25 años, el círculo vicioso que vincula el estrés, la inflamación y la depresión ha sido ampliamente analizado incluso a nivel molecular (Pariante, 2017; Remes et al., 2021). Una proporción significativa de personas con depresión severa crónica muestran signos claros de inflamación en parámetros sanguíneos, con aumentos de los marcadores inflamatorios clave, desde la proteína C reactiva (PCR) hasta de las citocinas proinflamatorias. Respecto a estas últimas (en particular la interleucina-6) algunos estudios muestran un nivel de concentración en sangre varias decenas de veces mayor que los valores de los controles sin depresión (para más detalles, consulte Bottaccioli et al., 2022). Una explicación de este hallazgo, en opinión de los autores de éste artículo, hay que buscarla en la capacidad que tiene la hiperactivación del sistema de estrés para estimular, mediante la liberación de norepinefrina hacia una población de células nerviosas, la microglía, que en realidad son células inmunitarias cerebrales y por tanto capaces de liberar citoquinas inflamatorias directamente al tejido cerebral (Bottaccioli et al., 2019).

Es este un campo de investigación en constante evolución ya que las causas de la inflamación en el curso de la depresión no solo están relacionadas con el estrés y las experiencias intrapsíquicas, sino también con el sedentarismo, los trastornos del sueño y de la alimentación, junto con co-morbilidades metabólicas, como aterosclerosis y diversas cardiopatías. En particular, existe una relación bidireccional entre la depresión, el trauma, la aterosclerosis y los accidentes cardiovasculares agudos como el infarto y el ictus (Fioranelli et al., 2018). Las sociedades científicas de cardiología han identificado desde hace mucho tiempo la depresión crónica como un importante factor de riesgo cardíaco, especialmente, pero no solo, para aquellos que ya han sufrido una cardiopatía aguda. Finalmente, con respecto al duelo traumático, hay un extenso estudio, en el que participaron casi cuatro millones de daneses y suecos, que determinó que había un aumento muy significativo en la incidencia de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares entre jóvenes que perdieron a uno o ambos padres (Chen et al., 2022).

Varios trastornos psiquiátricos tienen conexión con la inflamación. Así, se han registrado altas concentraciones de citocinas inflamatorias (IL-2, IL-4, IL-6 y TNF-alfa) y hormonas del estrés (ACTH y cortisol) en la sangre de personas con trastorno obsesivo compulsivo, (TOC), (Morris et al., 2017), así como firmas (huellas) epigenéticas de mala adaptación en muestras post-mortem en áreas cerebrales relacionadas con las obsesiones, como el núcleo *accumbens* (de Oliveira et al., 2021).

Recientemente, la relación entre el estrés social y la esquizofrenia ha sido bien documentada. Por ejemplo, ser inmigrante triplica el riesgo de desarrollar esquizofrenia, que se cuadruplica si el inmigrante también forma parte de una minoría (racial o sexual). También el hecho de nacer en la ciudad duplica el riesgo respecto a los nacidos en pueblos pequeños (van der Wal et al., 2021)

Estudios clínicos en esquizofrénicos documentan la extrema sensibilidad al estrés, que también se registra en personas que no han desarrollado psicosis, pero que se consideran con alto riesgo de padecerla (Davies et al., 2022). El estrés afecta el sistema dopaminérgico y sus vías metabólicas relacionadas (como el sistema del glutamato). Revisiones sistemáticas y estudios controlados han documentado que los niveles altos de proteína C reactiva (PCR) y citocinas inflamatorias se correlacionan con los déficits cognitivos que se observan en los trastornos psicóticos. La relación entre inflamación y trastornos esquizofrénicos ciertamente se complica por las perturbaciones metabólicas que acompañan a la enfermedad (Morrens et al., 2022) y que se agravan con el uso crónico de fármacos antipsicóticos. Lo cierto es que los exámenes realizados a personas que han padecido su primer episodio psicótico muestran un incremento de citoquinas inflamatorias en sangre y de moléculas marcadoras clásicas, como la hiperinsulinemia, preludio de lo que será la marcha que conducirá primero a la resistencia a la insulina y ganancia de peso hasta el desarrollo de la diabetes tipo 2 y los trastornos cardiovasculares, patologías estrechamente relacionados con la inflamación (Prestwood et al., 2021). Entonces, la comprensión completa del paciente esquizofrénico permitiría escapar de la monoterapia farmacológica, si se combinase con adecuados tratamientos psicológicos. Esto es válido también como prevención en sujetos que enfrentan estrés y experiencias intrapsíquicas de alto riesgo, complementando con equilibrada nutrición y actividad física, con el objetivo de minimizar la administración de antipsicóticos debido a los efectos inflamatorios directos (aumento del receptor de IL-12 e IL-2) e indirectos (desequilibrio metabólico y ponderal como fuente de perpetuación de la inflamación) que siguen a la administración crónica de la terapia farmacológica.

Modulación de la inflamación y reversión de la firma epigenética a través de psicoterapia y técnicas de mente/cuerpo

Cuando la psicoterapia funciona adecuadamente, se mejora no solo el estado mental sino también el estado inflamatorio de los individuos. A esta altura de los conocimientos al respecto, parece que ya no hay nada que discutir sobre la efectividad de la psicoterapia (American Psychological Association 2013). Menos conocidas en cambio son las influencias de la psicoterapia sobre el sistema inmunitario y la inflamación en general. Aquí solo se discutirán algunas revisiones

sistemáticas y metanálisis relevantes, es decir, las publicaciones consideradas capaces de proporcionar la evidencia más confiable. Una revisión sistemática documentó los efectos de la psicoterapia sobre parámetros inflamatorios sistémicos en pacientes tratados por depresión y concluyó que la mayoría de los estudios revisados mostraron una disminución significativa en, al menos, un marcador inflamatorio dentro de una amplia gama de marcadores examinados. En particular, se observó la disminución de los niveles de TNF-alfa e IL-6, así como de la expresión de otras moléculas relacionadas con la inflamación como NF-kB, que es la principal vía de activación de la inflamación dentro de la célula (Lopresti, 2017).

Un metanálisis que evaluó 56 ensayos controlados aleatorios (ECA) con un total de más de 4000 participantes concluyó que las intervenciones psicosociales, que incluyen algunas formas de psicoterapia, están asociadas con una reducción de los marcadores inflamatorios y un aumento en el circuito inmunitario que protege contra virus y tumores (Shields et al., 2020).

Los efectos sobre la inflamación tienen una confirmación epigenética. Por ejemplo, algunas investigaciones (Yehuda et al., 2013; Vinkers et al. 2021) en pacientes que recibieron terapia de exposición prolongada (*prolonged exposure therapy*, PET) como estándar de tratamiento para el trastorno de estrés postraumático (TEPT), encontraron modificaciones significativas en “marcas” epigenéticas en numerosos genes y, en particular, una reducción de la metilación del gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1), mencionado anteriormente. Esta modificación, señalada por la firma epigenética (reducción de la metilación) tiene efectos en la modulación del sistema del cortisol, mejorando su liberación tanto a nivel basal como bajo estrés; en una palabra, haciendo más equilibrada la respuesta al estrés que, en el caso de sujetos que han sufrido TEPT, está particularmente desregulada tanto por exceso como por defecto.

Actualmente hay relevante literatura disponible sobre los efectos de la meditación y las llamadas técnicas de mente/cuerpo, que también incluyen *yoga*, *Tai Chi*, *Qi Gong (Chi Kung)*, biorretroalimentación, neuroretroalimentación. Estas técnicas influyen directamente en el eje del estrés y se dispone de una creciente documentación sobre su eficacia no solo en el control de la respuesta al estrés y los estados emocionales relacionados, sino también ejerciendo efectos sobre parámetros biológicos. En este marco, los autores de esta revisión aluden a los siguientes trabajos propios: dos estudios controlados del método meditativo, denominado PNEIMED (*PNEI Orientation Meditation*), llevados a cabo en un grupo de profesionales de la salud de mediana edad (Bottaccioli et al., 2014) y también en un grupo de estudiantes universitarios (Bottaccioli et al., 2020), que documentaron una reducción del cortisol salival basal y disminución de los criterios de evaluación del estrés.

Se disponen también de metanálisis de importantes revisiones sistemáticas. Por ejemplo, una revisión de Bower e Irwin (2016), basada en 26 estudios de los cuales más de la mitad se referían a grupos de personas con patologías, analizó los efectos de las técnicas mente/cuerpo sobre algunos marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), concluyendo que el *Tai Chi*, el *Qi Gong (Chi Kung)* y el *yoga* son particularmente efectivos para reducir sus niveles plasmáticos. Algunas de las confirmaciones provienen de estudios en personas con cáncer y enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn. En este último caso, la combinación

de meditación e intervenciones psicológicas aumentó la sensación de bienestar y disminuyó los marcadores inflamatorios relacionados con dicha enfermedad (Nemirovsky et al., 2022). Otros estudios sobre meditación (objeto de un metanálisis de Buric et al., 2017) y *Qi Gong* (Feng et al., 2020) confirmaron la eficacia antiinflamatoria e inmunorreguladora de dichas prácticas. En el campo de la clínica, se observa una tendencia sostenida en la aparición de publicaciones de buena calidad, sintetizadas en una meta-revisión (un "mega-análisis") que escrutó 17 meta-análisis que documentan la eficacia de algunas técnicas de mente/cuerpo, integradas con la terapia estándar, como la *mindfulness* (atención plena) para la esquizofrenia y trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TEPT y TDAH) (Vancampfort et al., 2021).

Es posible concluir que, en conjunto, los resultados de las investigaciones aquí mencionadas muestran algunos mecanismos fundamentales, basados en la regulación epigenética, por lo cual las intervenciones psicológicas (psicoterapia, meditación, técnicas mente/cuerpo) se transducen a la biología, al regular la expresión génica relacionada con la inflamación.

Las consecuencias en las ciencias y profesiones asistenciales

Hace dos mil cuatrocientos años, Gorgias de Leontini, uno de los grandes representantes de la llamada filosofía griega presocrática, escribió: «*La palabra es una dama poderosa, que, aunque dotada de un cuerpo diminuto e invisible, realiza las obras más divinas: puede hacer cesar el miedo, quitar el dolor, producir alegría, aumentar la compasión*» (en: Gorgias, siglo V a. C. [1958], p. 32).

Platón en su *Filebo*, del siglo IV AC, compara el psiquismo con un libro donde las sensaciones, las emociones y la memoria escriben discursos en forma de palabras e imágenes (en: Platón, 2001, pp. 426-481). Finalmente, en *Cármides* (íbid., pp. 690-712) Sócrates cita a un médico tracio según el cual todo en el ser humano parte de la psique, incluyendo la salud y la enfermedad del cuerpo, por lo que toda terapia debe partir de la psique.

Hace cien años Pierre Janet (1923/1994) escribió: «*La psicoterapia es un conjunto de procedimientos terapéuticos de diferente tipo, tanto físicos como morales, aplicables a las enfermedades tanto físicas como morales (...). En una palabra, la psicoterapia es una aplicación de la ciencia psicológica al tratamiento de las enfermedades*» (p. 244). De ahí la unión entre medicina y psicología ya que son los paradigmas científicos, o enfoques, los que están separadas, no la realidad.

Hoy se puede afirmar con evidencia científica (que se han resumido en este artículo) que en realidad lo que la vida escribe en la psique de cada uno de los individuos no solo influye en los estados de ánimo, las funciones cognitivas y los comportamientos, sino también en los sistemas biológicos y la salud en general. Y viceversa: lo que sucede en los sistemas biológicos tiene efectos no solo en la salud física sino también en la salud psíquica.

Como es bien sabido, esta visión sistémica del ser humano con base científica es promovida cada vez con mayor vigor por la *Psiconeuroendocrinoinmunología*, (PNEI/PINE) que lleva a buen ritmo una variada investigación y un intenso debate científico y cultural que impregnaron el siglo XX. En el campo de la psicología y la psiquiatría, estudiosos como William James, Lev S. Vygotsky, Franz Alexander,

Kurt Goldstein, Otto Fenichel, Erich Fromm, George Engel, por citar a los más conocidos, han intentado, desde diferentes ángulos, superar los obstáculos del reduccionismo biomédico y, al mismo tiempo, la inadecuación de las teorías psicológicas dominantes. El obstáculo fundamental a superar involucra a la biología, esto es la relación entre lo biológico y lo psicológico, entre el organismo humano y el medio ambiente: una **montaña** hecha de ciencia “dura”, nutrida por la fisiología, la físico-química, la biología molecular, la neurociencia, la genética, sobre la que se había construido una medicina que parecía lanzada hacia un progreso imparables e inalcanzable para las ciencias del psiquismo.

Ante tal escollo, las teorías psicológicas se dividieron, y a riesgo de ser esquemático, se diferencian entre aquellas que no renunciaron a incluir la biología como un sustrato básico constante e inmutable en la naturaleza humana producida por la evolución, como es el caso de la libido de Freud, de la energía vital de Jung, el *orgón* de Reich o los instintos fundamentales de Perls, y por otro lado enfoques que aceptaban el divorcio de la biología, como es el encuadre de ciertos sectores del cognitivismo, la psicología de la personalidad e incluso la hermenéutica.

En la humilde opinión de los autores de este artículo, hacer psicología sin biología es un error reduccionista, simétrico a la del biólogo, que reduce la psicología a la biología (Bastianelli et al., 2021).

El paradigma de la Psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI/PINE) parece de gran utilidad para evitar ambos lados del reduccionismo. Paradigma útil, porque no es un modelo reduccionista: de hecho, no concibe el psiquismo como un epifenómeno cerebral sin historia, sino como una dimensión identitaria dotada de su propio lenguaje, sus propios modos de transmisión cultural, su relativa autonomía frente al contexto biológico del que surge y, sobre todo, dotado de la capacidad de actuar, consciente e inconscientemente, sobre los demás sistemas de la red humana. Pero el paradigma PNEI/PINE no es espiritualista ni culturalista, ya que no presupone un origen divino o misterioso de la psique, ni su extrañeza a los sistemas biológicos humanos de los que en cambio deriva. La psique como dimensión humana subjetiva está inmersa en una matriz biológica y en una matriz social (Vineis et al., 2020; Cólica, 2021). Ahora hay evidencias de que estas tres dimensiones, la psicológica, la biológica y la social, interactúan y se condicionan recíprocamente entre sí.

Finalmente, el paradigma científico de la PNEI/PINE puede cambiar profundamente las ciencias médicas y psicológicas y sus respectivas prácticas clínicas, integrando la psicología y la biomedicina, que, al permanecer separadas, son, para usar una metáfora política, "patos rengos", es decir, incapaces de desplegar todo su potencial para comprender y cuidar a los seres humanos.

Bibliografía

Alexander, F. (1939). Psychological aspects of medicine. *Psychosomatic Medicine*, 1(1), 7-18.

American Psychological Association (2013). Recognition of psychotherapy

effectiveness. [Riconoscimento dell'efficacia della psicoterapia]. (Trad. It. P. Migone) *Psicoterapia e Scienze Umane*, 47(3), 407-422.

<https://doi.org/10.3280/PU2013-003001>.

- Bastianelli, L., Bianchi, A., Bottaccioli, F., Cardone, R., Cutrona, I.R., Palo, G., Sinibaldi, F., Stoppele, E., Tossici, G. y Vaccaro, L. (2021), Un nuovo paradigma per le scienze e le professioni psicologiche e psichiatriche. *PNEI Review*, 9(1), 12-69. <https://doi.org/10.3280/PNEI2021-001002>
- Bermick, J., y Schaller, M. (2022). Epigenetic regulation of pediatric and neonatal immune responses. *Pediatric research*, 91(2), 297–327. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01630-3>.
- Bonduriansky R. y Day T. (2020). *Extended Heredity: A New Understanding of Inheritance and Evolution*. [L'eredità estesa. Una nuova visione dell'ereditarietà e dell'evoluzione]. FrancoAngeli. (Trabajo original publicado en 2018). La cita debería ser Bonduriansky, et al., 2018/2020)
- Bottaccioli F. y Bottaccioli A. G. (2022). *Fondamenti di psiconeuroendocrinoimmunologia. Introduzione alla scienza che studia le relazioni mente-corpo*. Red.
- Bottaccioli, A. G., Bologna, M., y Bottaccioli, F. (2022). Psychic Life-Biological Molecule Bidirectional Relationship: Pathways, Mechanisms, and Consequences for Medical and Psychological Sciences-A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3932. <https://doi.org/10.3390/ijms23073932>
- Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., y Minelli, A. (2019). Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1437(1), 31–42. <https://doi.org/10.1111/nyas.13728>
- Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., Carosella, A., Cofini, V., Muzi, P., y Bologna, M. (2020). Psychoneuroendocrinoimmunology-based meditation (PNEIMED) training reduces salivary cortisol under basal and stressful conditions in healthy university students: Results of a randomized controlled study. *Explore (New York, N.Y.)*, 16(3), 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2019.10.006>
- Bottaccioli, F. (2014a). *Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia. Le due facce della rivoluzione in coro nelle scienze della vita. Saggio scientifico e filosofico*. Milano: Edra
- Bottaccioli, F. (2014b). Epigenetica e Psiconeuroimmunoendocrinologia: Una rivoluzione che integra psicologia e medicina. *Psicoterapia e Scienze Umane*, 48, 4: 597-620. <https://doi.org/10.3280/PU2014-004003>.
- Bottaccioli, F. (2020). *Filosofia per la medicina. Medicina per la filosofia. Oriente e Occidente a confronto*. (Nuova edizione ampliata). Tecniche Nuove; 2 edition (26 November 2020), ISBN-10 : 8848141587, ISBN-13: 978-8848141581
- Bottaccioli, F. (2022). Filosofia dell'immunologia. Nuove idee per la biologia e la filosofia. *Cum-Scientia*, 4(7), 33-53. <https://doi.org/10.57610/cs.v4i7.126>
- Bottaccioli, F. y Bottaccioli, A. G. (2020). *Psiconeuroendocrinoimmunologia y ciencia del tratamiento integrado. El Manual*. Edra.
- Bottaccioli, F., Carosella, A., Cardone, R., Mambelli, M., Cemin, M., D'Errico, M. M., Ponzio, E., Bottaccioli, A. G., y Minelli, A. (2014). Brief training of psychoneuroendocrinoimmunology-based meditation (PNEIMED) reduces stress symptom ratings and improves control on salivary cortisol secretion under basal and stimulated conditions. *Explore (New York, N.Y.)*, 10(3), 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2014.02.002>
- Bower, J. E., Shiao, S. L., Sullivan, P., Lamkin, D. M., Atienza, R., Mercado, F., Arevalo, J., Asher, A., Ganz, P. A., y Cole, S. W. (2018). Prometastatic Molecular Profiles in Breast Tumors

- From Socially Isolated Women. *JNCI cancer spectrum*, 2(3), pky029. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky029>.
- Bower, J. E., y Irwin, M. R. (2016). Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain, behavior, and immunity*, 51, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.012>.
- Buric, I., Farias, M., Jong, J., Mee, C., y Brazil, I. A. (2017). What Is the Molecular Signature of Mind-Body Interventions? A Systematic Review of Gene Expression Changes Induced by Meditation and Related Practices. *Frontiers in immunology*, 8, 670. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00670>.
- Chen, H., Li, J., Wei, D., Rostila, M., Janszky, I., Forsell, Y., Hemmingsson, T., y László, K. D. (2022). Death of a Parent and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke in Denmark and Sweden. *JAMA network open*, 5(6), e2218178. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.18178>.
- Chen, M., y Lacey, R. E. (2018). Adverse childhood experiences and adult inflammation: Findings from the 1958 British birth cohort. *Brain, behavior, and immunity*, 69, 582–590. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.007>.
- Chen, W. G., Schloesser, D., Arensdorf, A. M., Simmons, J. M., Cui, C., Valentino, R., Gnadt, J. W., Nielsen, L., Hillaire-Clarke, C. S., Spruance, V., Horowitz, T. S., Vallejo, Y. F., y Langevin, H. M. (2021). The Emerging Science of Interception: Sensing, Integrating, Interpreting, and Regulating Signals within the Self. *Trends in neurosciences*, 44(1), 3–16. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.10.007>.
- Cole, S. W., Capitanio, J. P., Chun, K., Arevalo, J. M., Ma, J., y Cacioppo, J. T. (2015). Myeloid differentiation architecture of leukocyte transcriptome dynamics in perceived social isolation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(49), 15142–15147. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514249112>.
- Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 12–17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>
- Davies, C., Appiah-Kusi, E., Wilson, R., Blest-Hopley, G., Bossong, M. G., Valmaggia, L., Brammer, M., Perez, J., Allen, P., Murray, R. M., McGuire, P., y Bhattacharyya, S. (2022). Altered relationship between cortisol response to social stress and mediotemporal function during fear processing in people at clinical high risk for psychosis: a preliminary report. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(3), 461–475. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01318-z>.
- de Oliveira, K. C., Camilo, C., Gastaldi, V. D., Sant'Anna Feltrin, A., Lisboa, B. C. G., de Jesus Rodrigues de Paula, V., Moretto, A. C., Lafer, B., Hoexter, M. Q., Miguel, E. C., Maschietto, M., Biobank for Aging Studies Group, y Brentani, H. (2021). Brain areas involved with obsessive-compulsive disorder present different DNA methylation modulation. *BMC genomic data*, 22(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12863-021-00993-0>.
- Di Francesco, M., Marraffa, M. y Tomasetta, A. (2017). *Filosofia della mente. Corpo, coscienza, pensiero*. Carocci
- Engel G.L. (2006). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. [La necessità di un nuovo modello di medicina: una sfida per la biomedicina]. (Trad. It.). *Abilitazione e Riabilitazione*, 15(1), 13-32).
- Feng, F., Tuchman, S., Denninger, J. W., Fricchione, G. L., y Yeung, A. (2020). Qigong for the Prevention, Treatment, and Rehabilitation of COVID-19 Infection in Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of geriatric psychiatry : official*

- journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 28(8), 812–819.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.012>
- Fioranelli, M., Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M., y Rocchia, M. G. (2018). Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Frontiers in immunology*, 9, 2031.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>.
- Gauvrit, T., Benderradji, H., Buée, L., Blum, D., y Vieau, D. (2022). Early-Life Environment Influence on Late-Onset Alzheimer's Disease. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 834661.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.834661>.
- Gorgia (V sec. a.C. [1958]). *Frammenti*. Boringhieri.
- Jablonka, E. y Lamb, M. (2020). *Inheritance Systems and the Extended Evolutionary Synthesis*. Cambridge University Press
- Janet, P. (1923). *La médecine psychologique*. Paris: L'Harmattan, 2005 (trad. it.: *La medicina psicologica*. Roma: Il pensiero scientifico, 1994)
- Janet, P. (1994). *La médecine psychologique*. [La medicina psicologica]. (Trad. It. F. Ortu) Il pensiero scientifico.
- Karl, M., Huth, V., Schällicke, S., Müller-Stark, C., Weise, V., Mack, J. T., Kirschbaum, C., Weidner, K., Garthus-Niegel, S., y Steudte-Schmiedgen, S. (2023). The association between maternal symptoms of depression and hair glucocorticoids in infants across the perinatal period. *Psychoneuroendocrinology*, 147, 105952.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105952>.
- Kleeman, E. A., Gubert, C., y Hannan, A. J. (2022). Transgenerational epigenetic impacts of parental infection on offspring health and disease susceptibility. *Trends in genetics : TIG*, 38(7), 662–675.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.03.006>
- Koenen, K. C. (22 de julio de 2020). *Pregnant during a pandemic? Mental health of pregnant and postpartum women during COVID-19*. Psychology Today.
www.psychologytoday.com/us/blog/mental-health-around-the-world/202007/pregnant-during-pandemic?eml .
- Lam, J. A., Murray, E. R., Yu, K. E., Ramsey, M., Nguyen, T. T., Mishra, J., Martis, B., Thomas, M. L., y Lee, E. E. (2021). Neurobiology of loneliness: a systematic review. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(11), 1873–1887.
<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01058-7>.
- Lazzari, D. (2019). *La psiche tra salute e malattia. Evidenze ed epidemiologia*. Edra.
- Lebel, C., MacKinnon, A., Bagshawe, M., Tomfohr-Madsen, L., y Giesbrecht, G. (2020). Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *Journal of affective disorders*, 277, 5–13.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.126> Erratum in: *ournal of affective disorders*, 279, 377–379.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.012>
- Lê-Scherban, F., Wang, X., Boyle-Steed, K. H., y Pachter, L. M. (2018). Intergenerational Associations of Parent Adverse Childhood Experiences and Child Health Outcomes. *Pediatrics*, 141(6), e20174274.
<https://doi.org/10.1542/peds.2017-4274>.
- Lopresti, A. L. (2017). Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 51(6), 565–582.

- <https://doi.org/10.1177/0004867417701996>.
- Lu, Y. C., Andescavage, N., Wu, Y., Kapse, K., Andersen, N. R., Quistorff, J., Saeed, H., Lopez, C., Henderson, D., Barnett, S. D., Vezina, G., Wessel, D., du Plessis, A., y Limperopoulos, C. (2022). Maternal psychological distress during the COVID-19 pandemic and structural changes of the human fetal brain. *Communications medicine*, 2, 47. <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00111-w>.
- Lutgendorf, S. K., Penedo, F., Goodheart, M. J., Dahmouh, L., Arevalo, J. M. G., Thaker, P. H., Slavich, G. M., Sood, A. K., y Cole, S. W. (2020). Epithelial-mesenchymal transition polarization in ovarian carcinomas from patients with high social isolation. *Cancer*, 126(19), 4407–4413. <https://doi.org/10.1002/cncr.33060>.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>.
- McEwen, B. S., y Akil, H. (2020). Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 40(1), 12–21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>.
- Miranda Furtado, C. L., Dos Santos Luciano, M. C., Silva Santos, R. D., Furtado, G. P., Moraes, M. O., y Pessoa, C. (2019). Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics*, 14(12), 1164–1176. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1640546>
- Morrens, M., Overloop, C., Coppens, V., Loots, E., Van Den Noortgate, M., Vandenameele, S., Leboyer, M., y De Picker, L. (2022). The relationship between immune and cognitive dysfunction in mood and psychotic disorder: a systematic review and a meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 27(8), 3237–3246. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01582-y>.
- Morris, M. C., Abelson, J. L., Mielock, A. S., y Rao, U. (2017). Psychobiology of cumulative trauma: hair cortisol as a risk marker for stress exposure in women. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 20(4), 350–354. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1340450>
- Nannini, S. (2021). *L'anima e il corpo. Un'introduzione storica alla filosofia della mente*. Laterza.
- Nemirovsky, A., Ilan, K., Lerner, L., Cohen-Lavi, L., Schwartz, D., Goren, G., Sergienko, R., Greenberg, D., Slonim-Nevo, V., Sarid, O., Friger, M., Regev, S., Odes, S., Hertz, T., Monsonego, A., y Israeli IBD Research Nucleus (IIRN) (2021). Brain-immune axis regulation is responsive to cognitive behavioral therapy and mindfulness intervention: Observations from a randomized controlled trial in patients with Crohn's disease. *Brain, behavior, y immunity - health*, 19, 100407. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100407>
- Nur, S. M., Rath, S., Ahmad, V., Ahmad, A., Ateeq, B., y Khan, M. I. (2021). Nutritive vitamins as epidrugs. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1712674>.
- Palma-Gudiel, H., Córdova-Palomera, A., Eixarch, E., Deuschle, M., y Fañanás, L. (2015). Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: a meta-analysis. *Epigenetics*, 10(10), 893–902. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1088630>.
- Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of*

- Neuropsychopharmacology*, 27(6), 554–559.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>.
- Platone (IV sec. a.C. [2001]). *Tutti gli scritti*. A cura di G. Reale. Bompiani
- Pourriyahi, H., Yazdanpanah, N., Saghazadeh, A., y Rezaei, N. (2021). Loneliness: An Immunometabolic Syndrome. *International journal of environmental research and public health*, 18(22), 12162.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182212162>.
- Prestwood, T. R., Asgariroozbehani, R., Wu, S., Agarwal, S. M., Logan, R. W., Ballon, J. S., Hahn, M. K., y Freyberg, Z. (2021). Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. *Behavioural brain research*, 402, 113101.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113101>
- Remes, O., Mendes, J. F., y Templeton, P. (2021). Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain sciences*, 11(12), 1633.
<https://doi.org/10.3390/brainsci11121633>.
- Rodriguez, N., Martinez-Pinteño, A., Blázquez, A., Ortiz, A. E., Moreno, E., Gassó, P., Lafuente, A., Lazaro, L., y Mas, S. (2021). Integrative DNA Methylation and Gene Expression Analysis of Cognitive Behavioral Therapy Response in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder; a Pilot Study. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 14, 757–766.
<https://doi.org/10.2147/PGPM.S313015>.
- Rovasio, R. A., Valentich M. A. & Eynard, A. R. (2016). Relaciones de la Célula hacia su interior y con su medio exterior. en: A. R. Eynard, M. A. Valentich y R. A. Rovasio (Ed.), *Histología y Embriología Humanas: Bases Celulares y Moleculares con Orientación Clínico-Patológica*. (5ta. ed., pp. 115-163). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Shields, G. S., Spahr, C. M., y Slavich, G. M. (2020). Psychosocial Interventions and Immune System Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA psychiatry*, 77(10), 1031–1043.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0431>.
- Sun, J., Patel, F., Rose-Jacobs, R., Frank, D. A., Black, M. M., y Chilton, M. (2017). Mothers' Adverse Childhood Experiences and Their Young Children's Development. *American journal of preventive medicine*, 53(6), 882–891.
<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.015>.
- Szyf, M. (2021). Perinatal stress and epigenetics. *Handbook of clinical neurology*, 180, 125–148.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00008-2>
- Tollefsbol, T. (Ed.) (2021), *Medical Epigenetics*. (2° ed.) Academic Press, Elsevier.
- Uddin, J., Alharbi, N., Uddin, H., Hossain, M. B., Hatipoğlu, S. S., Long, D. L., y Carson, A. P. (2020). Parenting stress and family resilience affect the association of adverse childhood experiences with children's mental health and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of affective disorders*, 272, 104–109.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.132>.
- Vaiserman, A. M., y Koliada, A. K. (2017). Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge?. *Human genomics*, 11(1), 34.
<https://doi.org/10.1186/s40246-017-0129-z>.
- van der Wal, J. M., van Borkulo, C. D., Deserno, M. K., Breedvelt, J. J. F., Lees, M., Lokman, J. C., Borsboom, D., Denys, D., van Holst, R. J., Smidt, M. P., Stronks, K., Lucassen, P. J., van Weert, J. C. M., Sloot, P. M. A., Bockting, C. L., y Wiers, R. W. (2021). Advancing urban

mental health research: from complexity science to actionable targets for intervention. *The lancet. Psychiatry*, 8(11), 991–1000. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00047-X).

Vancampfort, D., Stubbs, B., Van Damme, T., Smith, L., Hallgren, M., Schuch, F., Deenik, J., Rosenbaum, S., Ashdown-Franks, G., Mugisha, J., y Firth, J. (2021). The efficacy of meditation-based mind-body interventions for mental disorders: A meta-review of 17 meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of psychiatric research*, 134, 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.048>.

Vineis, P., Avendano-Pabon, M., Barros, H., Bartley, M., Carmeli, C., Carra, L., Chadeau-Hyam, M., Costa, G., Delpierre, C., D'Errico, A., Fraga, S., Giles, G., Goldberg, M., Kelly-Irving, M., Kivimaki, M., Lepage, B., Lang, T., Layte, R., MacGuire, F., Mackenbach, J. P., ... Zins, M. (2020). Special Report: The Biology of Inequalities in Health: The Lifepath Consortium. *Frontiers in public health*, 8, 118. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00118>

Vinkers, C. H., Geuze, E., van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Schür, R. R., Nispeling, D. M., Smith, A. K., Nievergelt, C. M., Uddin, M., Rutten, B. P. F., Vermetten, E., y Boks, M. P. (2021). Successful treatment of post-traumatic stress disorder reverses DNA methylation marks. *Molecular psychiatry*, 26(4), 1264–1271. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0549-3>.

Watkins, A. J., Rubini, E., Hosier, E. D., y Morgan, H. L. (2020). Paternal programming of offspring health. *Early human development*, 150, 105185. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105185>.

Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., y Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*,

7(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/mn1276>.

Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Desarnaud, F., Makotkine, I., Lehrner, A. L., Koch, E., Flory, J. D., Buxbaum, J. D., Meaney, M. J., y Bierer, L. M. (2013). Epigenetic Biomarkers as Predictors and Correlates of Symptom Improvement Following Psychotherapy in Combat Veterans with PTSD. *Frontiers in psychiatry*, 4, 118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00118>.

Yehuda, R. (1 de Julio de 2022) *How Parents' Trauma Leaves Biological Traces in Childre: Adverse experiences can change future generations through epigenetic pathways*. Scientific American, <https://www.scientificamerican.com/article/how-parents-trauma-leaves-biological-traces-in-children/>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente sus autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Esta revisión es original y en su forma actual no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Agradecimiento:

Al Doctor en Sociología, Martín Eynard, por la revisión de la traducción al italiano y, en particular, de los términos y conceptos sociológicos.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana* y ha otorgado la autorización para realizar la presente traducción.

Contribución de los autores:

Los autores han elaborado el manuscrito y se hacen públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final