



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA MEDITACIÓN EN
ATENCIÓN SOSTENIDA SOBRE EL ESTRÉS PSICOLÓGICO Y
NIVELES CIRCULANTES DE CITOCINAS (IL-6, IL-10), EN
SUJETOS SANOS**

PARA OBTENER EL GRADO

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

QFB. NORA MARÍA VENCES LEÓN

DIRECTORA DE TESIS:

DOCTORA EN CIENCIAS BERTHA FENTON NAVARRO

CO-DIRECTOR DE TESIS:

MAESTRO EN CIENCIAS HUMBERTO RUIZ VEGA

MORELIA, MICHOACÁN

AGOSTO DEL 2014

**Este trabajo de tesis se realizó bajo la dirección de la
D. C. Bertha Fenton Navarro y de la co-dirección MC Humberto Ruíz Vega
en el
Laboratorio de Glicobiología
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
UMSNH**

Apoyado por: CIC-UMSNH 16.2-2013, 2014.

COMITÉ TUTORAL:

D.C. JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO

D.C. GRACIELA LETECHIPIA VALLEJO

PSI. SANDRA VAZQUEZ RAMOS

DEDICATORIA

A Dios

A mi familia que me ha apoyado.

A todas la personas que me han regalado palabras de ánimo.

El amor de Dios es Genuino y Eterno y él renueva sus misericordias para nosotros cada mañana.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por todo lo que me ha dado.

A mi familia por estar a mi lado y por apoyarme.

A la D. en C. Bertha Fenton Navarro por darme la oportunidad de realizar este proyecto y por su apoyo.

Al M. en C. Humberto Ruiz Vega por darme su apoyo y por la oportunidad de realizar este proyecto.

A mi comité tutorial por brindarme su asesoría.

- **D. en C. J. Miguel Cervantes**
- **D. en C. Graciela Letechipia**
- **Psiquiatra Sandra Vázquez**

A la Dr. Ixtaxochitl y las QFB Norma y Jade de la clínica que sin su ayuda no habría sido posible la recolección de sueros.

A Melita por apoyarme y a Fernanda.

A Luis Angel por estar conmigo y apoyarme.

A mis amigos de generación.

A mis amigos de laboratorio.

A los chicos que me apoyaron en la realización del proyecto.

INDICE GENERAL

I.-INTRODUCCION	1
1. Estrés	1
1.1 Estrés y Enfermedad	3
1.2 Psiconeuroinmunoendocrinología	9
2. Sistema Nervioso	10
2.1 Sistema Nervioso Central	10
2.2 Sistema Nervioso Periférico	15
2.3 Actividad Autonómica y Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca	17
3. Sistema Endocrino	22
4. Sistema Inmune	25
4.1 Estructura del Sistema Inmune	25
4.2 Inmunidad Innata	26
4.3 Inmunidad Adquirida	28
4.4 Interleucinas	29
5. Meditación	32
5.1 Meditación y Cerebro	33
5.2 Meditación y Salud	34
II JUSTIFICACION	38
III HIPOTESIS	39
IV OBJETIVO GENERAL	39
V OBJETIVOS PARTICULARES	39
VI MATERIAL Y METODOS	39
VII RESULTADOS	52

VIII DISCUSION	75
IX CONCLUSIONES	88
X PERSPECTIVAS	89
XI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	90
XII ANEXOS	100

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación de los puntajes en la escala de ansiedad estado entre el grupo experimental y el grupo control	53
Figura 2. Comparación de los cambios en la escala de ansiedad estado entre el grupo experimental y grupo control.	54
Figura 3. Comparación de los puntajes en la escala de ansiedad rasgo entre el grupo experimental y el grupo control	55
Figura 4. Comparación de los cambios en la escala de ansiedad rasgo entre el grupo experimental y grupo control.	56
Figura 5. Comparación de los puntajes en la escala de estrés percibido entre el grupo experimental y el grupo control	57
Figura 6. Comparación de los cambios en la escala de estrés percibido entre el grupo experimental y grupo control.	58
Figura 7. Comparación de los puntajes en la escala de vulnerabilidad al estrés entre el grupo experimental y el grupo control.	59
Figura 8. Comparación de los puntajes en la escala síntomas somáticos en el sistema inmunológico entre el grupo experimental y el grupo control.	61
Figura 9. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema respiratorio entre el grupo experimental y el grupo control.	62
Figura 10. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema piel y alergias entre el grupo experimental y el grupo control.	63
Figura 11. Comparación de los cambios en la escala de síntomas	64

somáticos en el sistema piel y alergias entre el grupo experimental y grupo control.

Figura 12. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema genitourinario entre el grupo experimental y el grupo control 65

Figura 13. Comparación de los cambios en la escala de síntomas somáticos en el sistema genitourinario entre el grupo experimental y grupo control. 66

Figura 14. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema gastrointestinal entre el grupo experimental y el grupo control 67

Figura 15. Comparación de las concentraciones de la IL-6 entre el grupo experimental y grupo control. 73

Figura 16. Comparación de las concentraciones de la IL-10 entre el grupo experimental y grupo control. 73

Figura 17. Comparación de los cambios en los niveles de la interleucina 6 entre el grupo experimental y el grupo control. 74

Figura 18. Comparación de los cambios en los niveles de la interleucina 10 entre el grupo experimental y el grupo control. 74

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de puntajes en las escalas psicológicas, basales contra finales.	60
Tabla 2. Comparación de puntajes en las escalas de síntomas somáticos, basales contra finales.	68
Tabla 3. Comparación de indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, valores basales contra valores en la prueba de estrés (respuesta de estrés) antes del entrenamiento de meditación.	70
Tabla 4. Comparación de indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, valores basales contra valores en la prueba de estrés (respuesta de estrés) después del entrenamiento de meditación.	71
Tabla 5. Comparación entre valores absolutos de concentraciones (media \pm ee) IL-6 e IL-10 entre los grupos control y experimental.	72
Tabla 6. Significancia de los cambios de las concentraciones (media \pm ee) de IL-6 e IL-10.	72

ABREVIATURAS

- HHA: Hipotalámico Hipofisiario Adrenal
CRH: Hormona Liberadora de la Corticotropina
SNC: Sistema Nervioso Central
ACTH: Hormona Adrenocorticotropina
GC: Glucocorticoides
CPF: Corteza Prefrontal
IL: Interleucina
ADR: Receptores Adrenérgicos
h: helper
NA: Noradrenalina
TNF: Factor de Necrosis tumoral
NF-kB: Factor Nuclear Potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas
OMS: Organización Mundial de la Salud
TEPT: Trastorno de estrés postraumático
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
DHEA: Dehidroepiandrosterona
PNI: Psiconeuroinmunología
SNA: Sistema Nervioso Autonomo
FC: Frecuencia Cardiaca
FCprom: Frecuencia Cardiaca Promedio
VFC: Variabilidad Frecuencia Cardiaca
ECG: Electrocardiograma
cm: Centímetro.
ATP: Adenosina Trifosfato
HSD: Hidroxiesteroide deshidrogenasa
COX: Ciclooxygenasa
GCR: Receptores de Glucocorticoides

Jak: Janus Kinase
TyK: Tirosinas quinasas
IFN: Interferon
T reg: Celulas T reguladoras
ml: mililitros
rpm: Revoluciones por minuto
CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
NS: No Significativo
STAI-E: State Anxiety Inventory
STAI-R: Trait Anxiety Inventory
pg: picogramo
PVN: Núcleo Paraventricular
min: minuto
FA: Atención Enfocada
OM: Monitoreo Abierto
STAT: Transductor de señal y activador de transcripción

RESUMEN

Introducción. El estrés es una respuesta inespecífica del organismo a cualquier demanda que se le imponga, si no es controlado puede causar disrupción de la homeostasis provocando alteraciones en el organismo. Los estudiantes de primer año de medicina presentan niveles elevados de estrés a causa del cambio de nivel de estudios, exámenes y sobrecarga académica. La meditación es una técnica de entrenamiento mental que se ha relacionado con la disminución de estrés.

Objetivo. Evaluar el efecto de la meditación sobre los niveles de ansiedad, percepción, vulnerabilidad, síntomas somáticos asociados al estrés, la variabilidad de la frecuencia cardiaca y niveles circulantes de citocinas (IL-6 y IL-10) en estudiantes de primer año de Medicina de la UMSNH.

Metodología. Se formaron 2 grupos (control y experimental) con 20 voluntarios en cada grupo. El grupo experimental recibió entrenamiento en meditación durante 8 semanas y el grupo control se mantuvo en lista de espera. Ambos grupos se sometieron a los estudios al mismo tiempo. Se analizaron los resultados de los valores obtenidos en las evaluaciones basales y finales de las escalas (ansiedad rasgo, ansiedad estado, estrés percibido, síntomas somáticos, vulnerabilidad al estrés), de los indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de los niveles de las citocinas (IL-6 y IL-10)

Resultados. Al comparar los puntajes iniciales y finales de las escalas se observó una disminución significativa ($P < 0.05$) en las escala de ansiedad estado, ansiedad rasgo, estrés percibido y en los sistemas genitourinario y piel y alergias de la escala de síntomas somáticos, solo en el grupo experimental; en los indicadores de la variabilidad de la frecuencia (VFC) se observaron diferentes patrones en los indicadores SDNN y Potencia Total relacionados con la VFC, en los niveles de citocinas (IL-6 y IL-10) no se observaron cambios.

Conclusiones. La meditación shamata disminuye el estrés psicológico y síntomas relacionados. La meditación modula la actividad sistema nervioso autónomo, incrementa la VFC y la actividad parasimpática.

Palabras Clave: Meditación, Estrés Psicológico, Estudiantes de Medicina.

ABSTRACT

Introduction. Stress is a nonspecific response of the body to any demand placed upon it. If it's not properly controlled can disruption homeostasis causing alterations in the organism. The students of first year of medicine have high levels of stress because of the change of level of education, exams and academic overload. Meditation is a mental training technique that has been associated with reduced stress. **Objective.** To assess the effect of meditation on anxiety levels, perception, vulnerability, somatic symptoms associated with stress, heart rate variability and circulating levels of cytokines (IL-6 and IL-10) in students of Medicine of UMSNH. **Methodology.** We formed two groups (control and experimental) with 20 volunteers in each group. The experimental group received meditation training for 8 weeks and the control group remained on the waiting list. Both groups underwent studies simultaneously. Were analyzed the results of the obtained values at baseline and final evaluations of the scales (trait anxiety, state anxiety, perceived stress, somatic symptoms, vulnerability to stress), indicators of heart rate variability and levels cytokines (IL-6 and IL-10) **Results.** Comparing the initial and final scores of the scales, was observed a significant ($P < 0.05$) in the level of state anxiety, trait anxiety, perceived stress and the genitourinary and skin allergies system of the somatic symptoms scale, only the experimental group; indicators to heart rate variability (HRV) were observed different patterns in the indicators SDNN and Total Power related with the HRV, in cytokine levels (IL-6 and IL-10) we didn't observed changes. **Conclusions.** Meditation reduces psychological stress and symptoms related. Meditation modulates autonomic nervous system activity, promotes the HRV and parasympathetic activity.

Keywords: Meditation, Psychological Stress, Medical Students.

I. INTRODUCCIÓN

1. ESTRÉS

El estrés fue descrito por Selye, como una respuesta no específica del cuerpo a cualquier demanda que se le imponga (Selye H. 1936; Goldstein DS, 2010; Popoli M, *et al.*, 2011).

Esta respuesta consta de 3 etapas: la etapa de adaptación o reacción de alarma, la etapa de resistencia y la etapa de agotamiento y muerte (Neylan TC, 1998; Goldstein DS, 2010). En estas etapas se desarrolla una respuesta fisiológica que inicia a través de la estimulación de regiones cerebrales, inducida por un estímulo estresor que puede ser físico (traumatismos, infecciones, calor o frío intensos, entre otros) o psicológico (emociones fuertes, discordia marital, divorcio, duelo, aislamiento social, dificultades laborales, problemas económicos y situaciones de la vida cotidiana) (Guyton AC, Hall JE, 2009; Piazza JR, *et al.*, 2010; Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Ho RC, *et al.*, 2010). Los estresores físicos inician la respuesta por la parte proximal del tronco encefálico, que se propaga a la eminencia media del hipotálamo; en tanto que los estresores psicológicos inician con la estimulación del sistema límbico, principalmente en la región de la amígdala y del hipocampo, que transmite las señales a la región posteriomedial del hipotálamo (Guyton AC, Hall JE, 2009). El hipotálamo estimula las neuronas simpáticas mediante pulsos nerviosos (activación del sistema nervioso simpático e inhibición del sistema nervioso parasimpático), que a su vez estimula a las células cromafines de las medulas de las glándulas suprarrenales que secretan adrenalina y noradrenalina, con el objetivo de obtener la energía necesaria para una respuesta de lucha o huida, provocando cambios en el organismo como son aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial, dilatación de las pupilas, inhiben la digestión y la motilidad gastrointestinal, inducen la liberación de más noradrenalina y adrenalina promoviendo la glucogenólisis hepática, esto se produce en cuestión de segundos de la percepción de un factor estresante (Piazza JR, *et al.*, 2010; Radley JJ, *et al.*, 2011). La acumulación de noradrenalina y

adrenalina provocan la activación del eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHA) (García-Bueno B. Leza JC, 2008). Las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo, al ser estimuladas sintetizan y secretan la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), que a través del sistema porta hipofisario estimula la adenohipofisis, la cual sintetiza y secreta la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y la vasopresina que actúan para apoyar la respuesta de lucha y huida. La hormona adrenocorticotropina, a través de la circulación sistémica estimula la corteza suprarrenal para aumentar la liberación de glucocorticoides principalmente cortisol (Tortora GJ. Derrickson B. 2007; Piazza JR, *et al.*, 2010; Herman JP, *et al.*, 2012). Esta activación del eje HHA se observa aproximadamente 15-20 minutos después de la aparición de estrés (Piazza JR, *et al.*, 2010). En el sistema nervioso central, principalmente en las áreas del cuerpo estriado, núcleo accumbens e hipocampo, inicia un aumento de las concentraciones del aminoácido excitador glutamato. El glutamato en concentraciones elevadas puede causar daño a las neuronas por su neurotoxicidad (García-Bueno B. Leza JC, 2008; Radley JJ, *et al.*, 2011).

El estrés, además de involucrar reacciones fisiológicas, involucra reacciones de percepción y cognición importantes en la interpretación general de los estímulos. Estas interpretaciones están basadas en predisposiciones de respuesta innatas y experiencias previas (Radley JJ, *et al.*, 2011).

Ramos A, Mormede P. (1998), definen el estrés como una respuesta de un organismo a estímulos ambientales que amenaza su equilibrio interno (homeostasis). Tales estímulos son percibidos y evaluados por un sistema cognitivo/emocional, que puede inducir una variedad de cambios neuroendocrinos, metabólicos y de comportamiento en un intento de maximizar la probabilidad de éxito de más de una demanda.

El estrés puede clasificarse en estrés agudo (de corta duración) o estrés crónico (repetitivo o que ocurre durante un periodo prolongado de tiempo). En condiciones de estrés crónico, el cuerpo permanece en un estado constante de sobre-marcha (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010).

1.1 ESTRÉS Y ENFERMEDAD

La respuesta de estrés está diseñada para optimizar la movilización de recursos para la obtención de energía, sin embargo, el estrés no controlado afecta a muchos de los sistemas que conforman un organismo, causando una disrupción de la homeostasis interna que generan una serie de cambios fisiológicos complejos (García-Bueno B. Leza JC, 2008; Piazza JR, *et al.*, 2010; Radley JJ, *et al.*, 2011).

La activación del sistema nervioso simpático y el eje HHA son procesos adaptativos a corto plazo, pero la activación repetida o prolongada puede tener efectos perjudiciales sobre la salud. La sobreproducción de catecolaminas y glucocorticoides (cortisol) pueden conducir a una desregulación del bucle de retroalimentación e influir en la capacidad del cortisol para inhibir la secreción de CRH y ACTH, fenómeno conocido como resistencia a glucocorticoides (Piazza JR, *et al.*, 2010; Silverman MN, Sternberg EM. 2012).

El estrés y el sistema nervioso

En el estrés crónico los glucocorticoides (GC) alteran la estructura y la función del hipocampo, provocando atrofia dendrítica de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial mediante la disminución de serotonina. La reducción de la longitud y la densidad de las espinas dendríticas comprometen la capacidad funcional de la corteza prefrontal (CPF) provocando un pensamiento desordenado. También se ha encontrado una relación entre el estrés crónico y la disminución en el volumen de las dendritas de la columna vertebral. Un estudio mostró que la potenciación a largo plazo en la vía hipocampo-CPF se interrumpe después del estrés crónico. Se ha encontrado una reducción del volumen de la CPF y del hipocampo en pacientes con trastornos relacionados con el estrés (Popoli M, *et al.*, 2011). La corteza prefrontal medial y el hipocampo son predominantemente excitatorios, utilizando el neurotransmisor glutamato (Radley JJ, *et al.*, 2011). Durante el estrés agudo, los glucocorticoides aumentan los niveles extracelulares

de glutamato en el hipocampo, amígdala y la CPF, mientras que en el estrés crónico se elevan de manera sostenida los niveles extracelulares de glutamato en el hipocampo (Popoli M, *et al.*, 2011).

Dentro de la corteza prefrontal, en la región infralímbica posee una influencia excitadora, mientras que la región prelímbica tiene la capacidad de restringir la activación del eje HHA en respuesta a experiencias de estrés de manera aguda. La modulación de la región infralímbica en las respuestas al estrés se transmite a través de regiones contiguas dentro de la subdivisión anterior de la cama núcleo de la estría terminal, la cual sirve como centro neuronal para recibir e integrar influencias moduladoras de las regiones del cerebro anteriores límbicas (septum, nucleó paraventricular posterior del tálamo y amígdala) e integrar las señales de retroalimentación negativa mediada por los receptores de GC de estas regiones del cerebro anterior límbico (Radley JJ, *et al.*, 2011).

El estrés crónico, a través de la atrofia dendrítica y la pérdida de sinapsis en la corteza prefrontal medial puede disminuir su ponderación en la red de modulación, mediante la alteración de la integración en las neuronas GABA de la cama núcleo de la estría terminal y la posterior desinhibición de la actividad HHA. Esto afecta el proceso de aprendizaje, la atención y la memoria (Piazza JR, *et al.*, 2010; Radley JJ, *et al.*, 2011; Popoli M, *et al.*, 2011).

El estrés y la fertilidad

El estrés, mediante la liberación de GC, suprime la función reproductiva a lo largo del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Los GC inhiben la transcripción de genes que codifican las enzimas involucradas en la biosíntesis de la testosterona, provocando una disminución de los niveles de testosterona e inducen la apoptosis de las células de Leydig y las espermatogonias, induciendo una disminución en la concentración de espermatozoides (Whirledge S, Cidlowski JA, 2010).

El estrés afecta negativamente la fertilidad de las mujeres mediante la liberación de GC que inhiben la acción de la hormona Luteinizante y la biosíntesis de esteroides. Los GC pueden comprometer el embarazo mediante la inducción

de la apoptosis inhibiendo el crecimiento embrionario y de la placenta (Whirledge S, Cidlowski JA, 2010).

Estrés y programación fetal

El estrés puede causar la programación de comportamientos relacionados con el estrés y el desarrollo alterado del eje HHA en el feto con el fin de mejorar la supervivencia de la descendencia después del nacimiento, como un mecanismo de adaptación. El ambiente fetal puede influir en la susceptibilidad a la intolerancia a la glucosa, hipertensión y el síndrome metabólico; La etiología de tales síntomas sugiere que la programación del eje HHA en el útero está vinculado al desarrollo de la resistencia a la insulina, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (Whirledge S, Cidlowski JA, 2010).

El estrés y cáncer

El estrés favorece el desarrollo del cáncer (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Marshall GD, 2011). Los glucocorticoides como el cortisol pueden actuar de forma sinérgica con las catecolaminas para facilitar el desarrollo del cáncer. La noradrenalina y adrenalina pueden favorecer la angiogénesis, la migración e invasión de los tumores humanos mediante los factores con el factor de crecimiento endotelial vascular, el transductor de señal y activador de transcripción 3, Metaloproteinasas de Matriz y proteínas de la familia de los elementos vinculantes de respuesta a adenosin monofosfato ciclico. La noradrenalina regula la transcripción de genes de la IL-6, la cual fomenta la angiogénesis, la proliferación, la unión y la invasión favoreciendo el crecimiento y la metástasis. La activación de los receptores betadrenérgicos del tipo 2 se ha relacionado con el crecimiento acelerado del tumor. Los GC tienen efectos sobre la proliferación de células cancerosas, activando los genes de supervivencia que protegen a las células de los efectos de la quimioterapia, reduciendo la eficacia de la quimioterapia (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010).

Estrés e inmunidad

El estrés provoca cambios en el sistema inmune; sin embargo, se ha encontrado que el estrés agudo mejora la respuesta inmune y favorece los procesos naturales (inmunidad innata, en especial la inmunidad celular) preparando al organismo a una posible exposición a agentes patógenos, mientras que el estrés crónico suprime la respuesta inmune, debido a la alteración de los patrones de secreción de citocinas, disminuyendo la secreción de las citocinas de las células Th1 y aumentando las citocinas de las células Th2, inhibiendo la respuesta celular y desplazándola hacia la respuesta humoral, suprimiendo las actividades citotóxicas de las células T y de las células asesinas naturales, afectando la presentación de antígenos, favoreciendo así enfermedades infecciosas, neoplásicas, autoinmunes y alérgicas; mediante una sobre-activación de ciertas citocinas como la IL-10 e inhibición de otras, como la IL-2 y la IL-12 (Segerstrom SC, Miller GE, 2004, Salicrú AN, et al. 2007; García-Bueno B. Leza JC, 2008 Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Marshall GD 2011). En diversos estudios se encontró que en estrés aumentan las concentraciones de las interleucinas 6 y 10 (Elenkov IJ, *et al.*, 1996; Marshall GD, *et al.*, 1998; Kiecolt-Glaser JK, *et al.*, 2003; Steptoe A, *et al.*, 2007, Brydon L, *et al.*, 2008, García-Bueno B. Leza JC, 2008 Piazza JR, *et al.*, 2010; Suárez AL, *et al.*, 2012). Los efectos del estrés en la respuesta inmune dependen en gran parte a la acción de los glucocorticoides y las catecolaminas (Salicrú AN, et al. 2007; Marshall. GD. 2011).

Los glucocorticoides en altas concentraciones disminuyen la concentración de linfocitos (T), monocitos, macrófagos y neutrófilos, debido a que pueden inducirles apoptosis; asimismo, afectan la citotoxicidad de las células asesinas naturales, inhiben la producción y secreción de interleucinas (IL) como la interleucina 1 β y TNF- α , afectan la producción de anticuerpos, alteran la cicatrización de heridas, y aumentan la susceptibilidad a la infección viral (Moreno-Smith M, et al., 2010; Marshall. GD. 2011). Las células del sistema inmune, como las células T y B, neutrófilos, monocitos y macrófagos expresan receptores de glucocorticoides, lo que permite a los GC participar en la regulación de ambas

respuestas inmunes celular y humoral (DeRijk R, *et al.*, 1997; Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Piazza JR, *et al.*, 2010; Segerstrom SC, Miller GE. 2004).

Las catecolaminas interactúan con las células de sistema inmune y otras células mediante los receptores adrenérgicos (ADR). Los receptores betadrenérgicos (ADRBs) están presentes en las células de sistema inmune como son linfocitos, macrófagos y células hematopoyéticas implicadas en la inflamación (neutrófilos, basófilos y eosinófilos). Durante el estrés los niveles de catecolaminas aumentan de tres a cinco veces sus niveles en reposo (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Piazza JR, *et al.*, 2010). La estimulación de los ADRB inhibe actividades tales como la proliferación de linfocitos, la secreción de anticuerpos y la producción de factores proinflamatorios. Las interacciones entre la Noradrenalina y los ADR de las células reticulares, endoteliales y del músculo liso pueden alterar funciones, como la presentación de antígenos, la proliferación y la diferenciación de linfocitos, la expresión de receptores específicos, la producción de linfocinas o el tráfico de células (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010).

Las catecolaminas estimulan la producción de mediadores proinflamatorios, como la IL-6. También promueven la agregación plaquetaria (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Marshall GD 2011).

El estrés psicológico afecta la inmunidad al inducir la hiperglicemia y la hiperlipidemia (Cheema BS, *et al.*, 2011). La hiperglucemia afecta la inmunidad innata en la secreción de citocinas de los monocitos; también regula las funciones de adhesión, migración y transmigración de los monocitos. La hiperglicemia y la hiperlipidemia aumentan la concentración de macrófagos y la producción de citocinas como la TNF- α y la IL-6, la cual induce resistencia a la insulina. La hiperglucemia promueve la respuesta inflamatoria mediante la vía de activación de NF- κ B. La hiperglucemia induce la disfunción de los neutrófilos mediante la modulación de la mieloperoxidasa que desempeñan un papel importante en la función de muerte en los neutrófilos. La hiperglucemia también reduce la desgranulación de neutrófilos y exagera la coagulación en los seres humanos (Xiu F, *et al.*, 2014).

El estrés y el estado emocional

El estrés puede causar en una persona tensión, incapacidad de relajarse, irritabilidad, nerviosismo, intolerancia, miedo, angustia, entre otras emociones. El estrés puede fomentar el abuso de sustancias como el alcohol y otro tipo de drogas. Asimismo, las catecolaminas fomentan sensaciones de angustia (Seegerstrom SC, Miller GE. 2004; Piazza, *et al.*, 2010; Radley JJ, *et al.*, 2011; Waghachavare VB, *et al.*, 2013). El estrés puede influir en el desarrollo de trastornos mentales como depresión, ansiedad, insomnio e incluso conductas suicidas (Seegerstrom SC, Miller GE. 2004; Ho RC, *et al.*, 2010; Popoli M, *et al.*, 2011; Radley JJ, *et al.*, 2011; Silverman MN, Sternberg EM. 2012; Waghachavare VB, *et al.*, 2013). La OMS, en el 2011, menciona que ciertas situaciones de estrés son factores de riesgo para incurrir en conductas autodestructivas, como es el suicidio (http://www.who.int/mental_health/media/en/63.pdf).

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) se genera tras la exposición a un trauma como violación, accidentes automovilísticos, catástrofes (tormentas), terrorismo. EL TEPT se genera por el fracaso al abordar los mecanismos biológicos asociados a la recuperación y la homeostasis fisiológica y se caracteriza por 3 conjuntos de síntomas; síntomas de reexperimentación, que son intrusiones de la memoria traumática en forma de imágenes sobrecogedoras, pesadillas o experiencias disociativas; síntomas de evitación, que incluyen evitar activamente recuerdos del evento traumático, incluyendo personas, lugares o cosas asociadas con el trauma y comportamientos más pasivos, que reflejan insensibilidad emocional; síntomas de hiperactivación, tales como insomnio, irritabilidad, falta de concentración, hipervigilancia y el aumento de respuestas de sobresalto, que perjudican la función social, laboral o interpersonal (Radley JJ, *et al.*, 2011).

El estrés y el estado físico

El estrés no controlado puede causar envejecimiento prematuro, desencadenar enfermedades cardíacas, digestivas, respiratorias, desarrollo de diabetes en especial del tipo 2, aterosclerosis, osteoporosis, osteoartritis, hipertensión, síndrome metabólico, obesidad, dermatitis, enfermedad de la arteria coronaria, isquemia ambulatoria, entre otras (Kiecolt-Glaser JK, *et al.*, 2003; Segerstrom SC, Miller GE. 2004; Piazza JR, *et al.*, 2010; Marshall GD 2011; Silverman MN, Sternberg EM. 2012; Cohen S, *et al.*, 2012; Epel E, *et al.*, 2009 Ho RC, *et al.*, 2010). Diversas fuentes han estimado que hasta el 75% de todas las visitas a los consultorios están relacionadas con el estrés. Así mismo, se considera que el estrés juega un papel en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad del VIH (Marshall GD 2011). También se le ha relacionado con enfermedades de la tiroides (Hettiarachchi M, *et al.*, 2014). El estrés suprime los niveles de hormonas metabólicas como la DHEA y el factor de crecimiento similar a la insulina y puede aumentar los niveles insulina y grasa visceral; induce la generación de especies reactivas de oxígeno, induce cambios en la regulación génica, afecta la formación de hueso, altera los ritmos circadianos y disminuye los niveles de dopamina y oxitocina (Epel E, *et al.*, 2009; Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Whirledge S, Cidlowski JA 2010; Radley JJ, *et al.*, 2011; Silverman MN, Sternberg EM. 2012).

1.2 PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA

La psiconeuroinmunoendocrinología es un campo interdisciplinario que analiza específicamente las relaciones bioquímicas entre el cerebro, el comportamiento, el sistema inmunológico y el sistema endocrino; se designa también como psiconeuroinmunología (PNI) (Ellsworth-Bowers ER, *et al.* 2012; Suarez AL, *et al.*, 2012).

Tres grandes pioneros en la investigación de la PNI, Salomon, Ader y Cohen, comenzaron su trabajo en las etapas tempranas de desarrollo en la investigación inmunológica. Salomon y colaboradores en 1964 publicaron un

artículo titulado “Emociones, Inmunidad y Enfermedad: una Integración Teórica Especulativa”, convirtiéndose en el faro de la investigación en PNI. En 1975, Ader y Cohen demostraron la posible interacción entre el sistema inmune y el sistema nervioso (Ho RC, *et al.*, 2010; Marshall. GD. 2011).

En los últimos 30 años, la investigación por la PNI ha establecido que el cerebro y el sistema inmune están unidos a través de una variedad de vías que incluyen el eje-hipotalámico-hipofisario-adrenal y otros órganos endocrinos, incluyendo la tiroides, gónadas y las glándulas suprarrenales, así como los componentes del sistema nervioso autónomo (Marshall. GD. 2011).

La PNI se ha preocupado por los efectos del estrés en la salud. El estrés puede reducir la posibilidad de afrontamiento, afectar el eje HHA, el sistema nervioso simpático y el sistema inmune, que conduce a mayores tasas de desarrollar diversas enfermedades (Dhabhar FS, McEwen BS. 1999; Salicrú AN, *et al.* 2007; Ho RC, *et al.*, 2010; Marshall. GD. 2011; Cheema BS, *et al.*, 2011).

2. SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso consiste en una red intrínseca altamente organizada de miles de millones de neuronas y células gliales. Contribuye a mantener la homeostasis e integra todas las actividades del organismo por medio del control de las funciones sensitiva, integrativa y motora. El sistema nervioso se divide en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

2.1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El Sistema Nervioso Central (SNC) está constituido por el encéfalo y la médula espinal. En el SNC se integra y relaciona la información sensitiva (aférente), se generan los pensamientos y las emociones, y se forma y almacena la memoria (Snell RS. 2003; Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

La médula espinal contiene alrededor de 100 millones de neuronas; es la continuación del tronco encefálico y termina cerca de la segunda vértebra lumbar. La médula espinal conduce la información sensitiva y motora. El encéfalo contiene alrededor de 100 mil millones de neuronas, esta constituido por el tronco encefálico (tallo cerebral), cerebelo, diencefalo y el cerebro (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El tronco encefálico se continúa con la médula espinal, participa en el mantenimiento de la conciencia, la causa del despertar del sueño y contribuye a regular el tono muscular. Está constituido por el bulbo raquídeo, el puente o la protuberancia y el mesencéfalo.

- El bulbo raquídeo presenta núcleos que actúan como centros de reflejos de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, vasoconstricción, deglución, tos, vómito, hipo y estornudo,
- El puente conecta diferentes partes del encéfalo. Contiene los centros neumotáxico y apneústico, que intervienen en el control de la ventilación,
- El mesencéfalo conecta el puente con el diencefalo. Conduce impulsos motores del cerebro al cerebelo y la médula espinal, envía impulsos sensitivos provenientes de la médula espinal al tálamo y regula los reflejos auditivos y visuales (Snell RS. 2003; Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El cerebelo se encuentra por detrás del tronco encefálico y por encima del diencefalo. En él se coordina la contracción de los músculos esqueléticos, mantiene el tono muscular normal, la postura y el equilibrio (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El diencefalo rodea al tercer ventrículo y está formado por el tálamo, hipotálamo y el epitálamo.

- El tálamo está por encima del mesencéfalo y contiene núcleos que sirven como estaciones de relevo para los impulsos sensitivos que se dirigen a la corteza cerebral.
- El hipotálamo se halla por debajo del tálamo. Está formado por 12 núcleos organizados en 4 regiones: región mamilar, región tuberal, región

supraóptico y región preóptica. La región supraóptico contiene los núcleos paraventricular, supraóptico, cuyos axones forman el tracto hipotálamo-hipofisario, que se extiende a través del infundíbulo hasta el lóbulo posterior de la hipófisis (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El hipotálamo controla muchas funciones orgánicas y es uno de los reguladores más importantes de la homeostasis; a él llegan impulsos sensoriales relacionados con sentidos somáticos y viscerales, así como los receptores visuales, gustativos y olfativos. Otros receptores en el hipotálamo controlan la presión osmótica, la concentración de glucosa y la temperatura corporal (Tortora GJ. Derrickson B. 2007). Entre las principales funciones del hipotálamo se encuentran (Tortora GJ. Derrickson B. 2007):

- Control del SNA. El hipotálamo controla e integra actividades del sistema nervioso autónomo, regula la contracción de fibras musculares lisas y cardíacas y la secreción de glándulas. El hipotálamo a través del SNA regula la actividad visceral, la frecuencia cardíaca, contracción de la vejiga y el movimiento de los alimentos por el tubo digestivo.
- Producción de hormonas. Las hormonas hipotalámicas se liberan a las redes de capilares de la eminencia media. El flujo sanguíneo lleva a las hormonas directamente al lóbulo anterior o posterior de la hipófisis, donde estimulan o inhiben la secreción de hormonas hipofisarias.
- Regulación de los patrones emocionales y de conducta. Junto con el sistema límbico, el hipotálamo participa en las expresiones de cólera, agresión, dolor, placer y conductas relacionados con el deseo sexual.
- Regulación de la ingesta de alimentos y agua.
- Conecta los sistemas nervioso y endocrino.
- El epitalamo consiste en la glándula pineal y los núcleos babenulares. La glándula pineal secreta melatonina, que estimula el sueño y ayuda a coordinar el reloj biológico del cuerpo (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El cerebro es la parte más grande del encéfalo, se localiza sobre el diencéfalo y el tronco encefálico. Ayuda a iniciar y terminar algunos procesos

cognitivos como la atención, la memoria, la planificación y puede actuar junto con el sistema límbico en la regulación de las conductas emocionales. Las mitades derecha e izquierda del cerebro se conocen como hemisferios cerebrales. Cada hemisferio cerebral se subdivide en 4 lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital. Otra parte del cerebro es la ínsula, que se encuentra dentro del surco cerebral lateral, en la profundidad de los lóbulos parietal, frontal y temporal (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

La capa externa de sustancia gris es la corteza cerebral, que mide 2 a 4 mm de espesor, contiene miles de millones de neuronas. La corteza cerebral se divide en áreas funcionales que se encuentran distribuidas en los lóbulos (Tortora GJ. Derrickson B. 2007; Purves D, *et al.*, 2008).

En el lóbulo frontal está la corteza prefrontal, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal (Flores-Lazaro JC. 2008).

La corteza prefrontal presenta numerosas conexiones con otras áreas de la corteza cerebral y del encéfalo como el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico y el cerebelo. Está relacionada con el desarrollo de la personalidad, el intelecto, el aprendizaje, la memoria, la iniciativa, el juicio, la perspicacia, el razonamiento, la conciencia, la intuición, el humor, la planificación y el desarrollo de ideas abstractas (Tortora GJ. Derrickson B., 2007). La corteza prefrontal participa en los procesos emocionales, de cognición e inhibe la respuesta de miedo o amenaza, generadas por la amígdala. La corteza prefrontal consolida y recupera recuerdos de seguridad (Thayer JF, *et al.*, 2012; Rolls ET. 2013).

La corteza prefrontal dorsolateral se encuentra relacionada con procesos de solución de problemas complejos, flexibilidad mental, generación de hipótesis, estrategias de trabajo, seriación y secuenciación, procesos que en su mayoría se consideran ejecutivos. También se relaciona con procesos de mayor jerarquía cognitiva como la metacognición, permitiendo la auto-evaluación (monitoreo) y el ajuste (control) de la actividad en base al desempeño continuo en los aspectos psicológicos más recientes del ser humano, como la cognición social y la conciencia del auto-conocimiento (integración entre la conciencia de sí mismo y el

conocimiento autobiográfico), logrando una completa integración de las experiencias emocionales y cognitivas de los individuos (Flores-Lazaro JC. 2008). La corteza orbitofrontal se encuentra estrechamente relacionada con el sistema límbico. Su principal función es el procesamiento y la regulación de emociones y estados afectivos, así como la regulación y el control de la conducta. Está involucrada en la detección de los cambios en condiciones ambientales, tanto negativos como positivos (de riesgo o beneficio para el sujeto) lo que permite realizar ajustes a los patrones de comportamiento en relación a cambios que ocurren de forma rápida y/o repentina en el ambiente o en la situación en que los sujetos se desenvuelvan. Participa de forma muy importante en la toma de decisiones basadas en la estimulación del riesgo-beneficio. Se involucra aún más en la toma de decisiones ante situaciones inciertas, poco específicas o impredecibles, se plantea que su papel es la marcación de relevancia (emocional) de un esquema particular de acción entre muchas opciones más que se encuentran disponibles para la situación dada. En particular su región ventromedial se ha relacionado con la detección de situaciones y condiciones de riesgo, en tanto que la región lateral, se ha relacionado con el procesamiento de los matices negativo-positivo de las emociones (Flores-Lazaro JC. 2008).

El sistema límbico es un conjunto de estructuras en el borde interno del cerebro y próximo al diencefalo. Se encuentra rodeando la parte superior del tronco encefálico y el cuerpo calloso. Los principales componentes del sistema límbico son: el lóbulo límbico, el giro dentado, la amígdala, los núcleos septales, los tubérculos mamilares del hipotálamo, los dos núcleos del tálamo (núcleo anterior y núcleo medial), los bulbos olfatorios, el fórnix, la estricta terminal, la estricta medular, el fascículo telencefálico medial y el tracto mamilotalámico (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El lóbulo límbico esta formado por el surco de cíngulo y el giro parahipocampo. El hipocampo es una parte del giro parahipocampal, que participa en la memoria. La amígdala está compuesta por varios grupos neuronales localizados cerca de la cola del núcleo caudado. Está relacionada con la sensación del miedo o amenaza (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El sistema límbico se conoce como el cerebro emocional, desempeña un papel en una amplia gama de emociones como el dolor, el placer y la ira. También está relacionado con la memoria (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

2.2 SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El Sistema Nervioso Periférico esta conformado por los 12 nervios craneales y sus ramas, los 31 nervios espinales (raquídeos) y sus ramas, los ganglios nerviosos, los plexos entéricos y los receptores sensitivos. Los componentes del Sistema Nervioso Periférico son el sistema nervioso somático, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso autónomo. El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) comprende neuronas sensoriales localizadas en los órganos viscerales y neuronas motoras que transportan impulsos desde el SNC hacia el tejido muscular liso, el tejido muscular cardiaco y las glándulas (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

El SNA regula casi todas las funciones viscerales del cuerpo. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la motilidad y la secreción gastrointestinal, el vaciamiento de la vejiga urinaria, la sudoración y la temperatura corporal. Una de las características más llamativas es la rapidez y la intensidad con las que modifica las funciones viscerales.

El SNA se activa sobre todo por centros localizados en la médula espinal, el tronco encefálico, el hipotálamo y la corteza cerebral; especialmente de la corteza límbica transmite impulsos a los centros inferiores e influyen en el control autónomo (Tortora GJ. Derrickson B. 2007; Guyton AC, Hall JE. 2009).

El SNA se divide en dos ramas, la rama simpática y la rama parasimpática. La rama simpática apoya las funciones corporales que sirven a la actividad física vigorosa y a la rápida producción de energía, en la respuesta de lucha o huida; la rama parasimpática regula las actividades que conservan y restauran la energía corporal. Los efectos de la estimulación simpática tienen mayor duración y son más generalizados que los de la estimulación parasimpática. Ambas ramas se conectan al hipotálamo. La mayoría de los órganos recibe inervación tanto

simpática como parasimpática; normalmente una de las ramas causa excitación y la otra inhibición (Tortora GJ, Derrickson B. 2007).

Las neuronas preganglionares simpáticas se ubican en las astas laterales de los 12 segmentos torácicos y en los dos o tres primeros segmentos lumbares de la médula espinal. Las neuronas preganglionares parasimpáticas se ubican en los 4 núcleos de pares craneales (III, VII, IX y X) en el tronco del encéfalo y en las astas laterales del segundo al cuarto de los segmentos sacros de la médula espinal (Tortora GJ, Derrickson B. 2007).

En el SNA, las neuronas colinérgicas incluyen todas las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas, todas las neuronas posganglionares parasimpáticas y las neuronas posganglionares simpáticas que inervan a la mayoría de las glándulas sudoríparas. Las neuronas colinérgicas liberan acetilcolina, denominado transmisor parasimpático. La acetilcolina se une a los receptores muscarínicos y nicotínicos (Guyton AC, Hall JE. 2001; Tortora GJ, Derrickson B. 2007).

En el SNA, la mayoría de las neuronas posganglionares simpáticas son adrenérgicas. Las neuronas adrenérgicas liberan noradrenalina, denominada transmisor simpático. En la médula suprarrenal se transforma cerca del 80% de la noradrenalina en adrenalina (Guyton AC, Hall JE. 2001).

La noradrenalina secretada a un tejido permanece activa durante unos segundos; sin embargo, la noradrenalina y la adrenalina secretadas en la sangre por las médulas suprarrenales permanecen activas durante 10 a 30 segundos, posteriormente esta actividad declina hasta extinguirse en un tiempo aproximado de 1 a 3 minutos. Tanto la adrenalina como la noradrenalina se unen a receptores alfa y beta adrenérgicos. Los receptores beta se subdividen en β_1 y β_2 ; los receptores alfa en α_1 y α_2 . Algunos de los efectos de la adrenalina y noradrenalina incluyen disminución del flujo sanguíneo a los órganos del tracto gastrointestinal, la piel y los riñones, lo que garantiza el máximo flujo sanguíneo al cerebro, el corazón y los músculos esqueléticos (Guyton AC, Hall JE. 2001; Piazza JR, *et al.*, 2010).

2.3 ACTIVIDAD AUTONÓMICA Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

El sistema nervioso autónomo participa en el control del sistema cardiovascular, proporcionando nervios aferentes y eferentes al corazón, en forma de terminaciones simpáticas en el miocardio y terminaciones parasimpáticas al nodo sinusal, miocardio auricular y el nodo auriculoventricular (Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Thayer JF, *et al.*, 2012).

La influencia de la actividad autónoma en el corazón depende de la información de barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriales, receptores ventriculares, cambios en el sistema respiratorio, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema de termorregulación, entre otros. (Vanderlei LC, *et al.*, 2009).

El control neuronal está estrechamente relacionado con la frecuencia cardiaca (FC) y la actividad de los barorreceptores. Dependiendo de la información recibida, la estimulación y la inhibición de las ramas simpática y parasimpática, se modifica la FC adaptándose a las necesidades de cada momento. El incremento de la FC es consecuencia de una mayor actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática (Vanderlei LC, *et al.*, 2009).

Los cambios en la FC se definen como la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC). Este fenómeno es un indicador de la capacidad del corazón para responder a múltiples estímulos fisiológicos y ambientales, entre ellos, la respiración, el ejercicio físico, el estrés mental, el sueño, cambios hemodinámicos y metabólicos (Vanderlei LC, *et al.*, 2009).

Con mayor precisión, la VFC se describe como la variación de los intervalos de tiempo entre latidos consecutivos del corazón (periodos). Estas variaciones se relacionan con las influencias del SNA en el nodo sinusal, siendo una medición no invasiva que puede ser utilizada para identificar los fenómenos relacionados con la actividad del SNA (Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Cheema BS, *et al.* 2011).

La excitación cardiaca comienza con un impulso generado en el nodo sinusal, que se distribuye a través de las aurículas, resultando en la

despolarización auricular, representado en el electrocardiograma (ECG) por la onda P. Este impulso es conducido a los ventrículos a través del nódulo auriculoventricular y distribuido por las fibras de Purkinje, resultando en la despolarización de los ventrículos, representada en el ECG por las ondas Q, R y S, que forman el complejo QRS. La repolarización ventricular está representado por la onda T (Vanderlei LC, *et al.*, 2009).

Los indicadores de VFC se obtienen mediante el análisis de los cambios en los periodos cardiacos. Existen dos tipos de métodos: el método lineal y el método no lineal. A su vez, el método lineal se divide en dos tipos de análisis: en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia (European Society of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Tonello L, *et al.*, 2014).

Dominio del tiempo. Se denomina así por expresar los resultados en unidades de tiempo (segundos o milisegundos); los periodos cardiacos normales (correspondientes a latidos sinusales) se miden durante un intervalo de tiempo determinado y posteriormente, sobre la base de métodos estadísticos o geométricos (media, desviación estándar y índices derivados de histograma o de las coordenadas cartesianas en el mapa de los intervalos RR), se calculan los índices de las fluctuaciones en los ciclos cardiacos. Algunos de los principales indicadores son (European Society of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Papaioannou VE, *et al.*, 2013):

- SDNN (Standard deviation of normal to normal R-R intervals), que es la desviación estándar de todos los intervalos R-R normales registrados en un intervalo de tiempo, expresado en ms.
- NN50 (Successive normal to normal intervals differing more than 50 ms) es el número de intervalos RR que difieren de su adyacente en más de 50 ms.
- PNN50 (Percentage value of NN50 count), es el porcentaje de los NN50 encontrados.

- RMSSD (Root mean square of the successive differences) es la raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias al cuadrado, entre intervalos R-R adyacentes.

Otra posibilidad para procesar intervalos RR en el dominio del tiempo es a través de los métodos geométricos como son: el índice triangular y el método de Lorenz o Poncaré (European Society of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Vanderlei LC, *et al.*, 2009).

Dominio de la frecuencia. Este análisis descompone la VFC en componentes fundamentales oscilatorios; los principales indicadores que se obtienen son (European Society of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Carney RM, *et al.*, 2009; Papaioannou VE, *et al.*, 2013):

- VLF (Very-low-frequency) es la potencia espectral en el rango de frecuencias entre 0.003 a 0.04 Hz. Se ha encontrado relacionado con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la termorregulación y el tono vasomotor periférico,
- LF (Low-frequency) es la potencia espectral en el rango de frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz. Este indicador se debe a la acción conjunta de los componentes vágales y simpáticos sobre el corazón, con un predominio de los simpáticos,
- HF (High-frequency) es la potencia espectral en el rango de frecuencias entre 0.15 y 0.4 Hz. Este indicador se relaciona con la modulación de las vías respiratorias sobre la frecuencia cardiaca y el rendimiento del nervio vago en el corazón,
- LF/HF es la razón entre las bajas y altas frecuencias. Refleja los cambios absolutos y relativos entre los componentes del sistema simpático y parasimpático del SNA y refleja en gran medida actividad simpática,
- POWER (Potencia total) es la varianza de todos los componentes de los intervalos RR inferiores a 0.4 Hz,
- AvgHR (Average heart rate) es el promedio del ritmo cardiaco (FCprom).

Para obtener los índices espectrales se utiliza el tacograma, gráfico que expresa la variación de los intervalos RR como una función del tiempo. El tacograma se somete a un procesamiento matemático mediante algoritmos matemáticos, tales como Transformada Rápida de Fourier o modelos autorregresivos (Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Carney RM, *et al.*, 2009; Papaioannou VE, *et al.*, 2013).

Asimismo, han sido de mucha utilidad los indicadores normalizados:

- LFn (LF normalizada), que se define como $LF/(LF+HF)$.
- HFn (HF normalizada), que se define como $HF/(LF+HF)$.

Estos indicadores son aritméticamente complementarios ($LFn+HFn=1$), por lo que el análisis estadístico arroja los mismos resultados cuantitativos en ambos (iguales significancias). LFn y LF/HF siguen una correlación positiva, por lo que se interpretan de una manera similar; es el comportamiento de LFn el que se asocia con una actividad autonómica definida, mientras que HFn simplemente muestra los cambios opuestos (cuando uno crece el otro disminuye, y viceversa) (European Society of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Vanderlei LC, *et al.*, 2009).

De acuerdo con resultados de diversos estudios clínicos, los parámetros asociados con actividad parasimpática son NN50, pNN50, RMSSD, HF y HFn; mientras que LF, LF/HF y LFn han mostrado estar asociados con actividad simpática. Sin embargo, los valores absolutos de LF y HF dependen de la frecuencia cardíaca, ya que se ha observado que cuando aumenta la FC disminuye la VFC de manera general y disminuyen los valores absolutos de LF y HF, por lo que han resultado de mayor utilidad los indicadores LFn y HFn, cuando hay cambios notorios en la FC. El LFn y el HFn al ser complementarios se puede utilizar el LFn que es el más utilizado. El conteo NN50 depende evidentemente del tiempo de registro, por lo que pNN50 resulta ser un marcador más adecuado para fines comparativos al ser un porcentaje es un indicador más adecuado que el indicador NN50 para las comparaciones en mediciones cortas (European Society

of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Thayer JF, et al., 2012; Papaioannou VE, *et al.*, 2013).

Tanto SDNN como la Potencia Total representan la variabilidad total de la frecuencia cardiaca, sin distinguir entre actividad simpática o parasimpática; sin embargo, dado que el sistema parasimpático es de más rápida respuesta, en mediciones cortas los cambios en estos indicadores generalmente se encuentran asociados con cambios en actividad parasimpática. Asimismo, se ha encontrado que una mayor VFC total es un signo de buena adaptación, al caracterizar a un individuo sano con mecanismos autonómicos eficientes; por el contrario, una menor VFC es a menudo un indicador de una adaptación anormal e inadecuada del SNA, lo que puede indicar la presencia de un mal funcionamiento fisiológico del individuo y la necesidad de nuevas investigaciones con el fin de encontrar un diagnóstico específico (European Society of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Vanderlei LC, *et al.*, 2009, Thayer JF, et al., 2012).

No se ha encontrado asociación de VLF con actividad autonómica, además de ser una medida poco confiable en evaluaciones cortas. Por otra parte, es de recordar que el valor absoluto de la frecuencia cardiaca (no su variabilidad) fue uno de los primeros indicadores de actividad autonómica (Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Thayer JF, et al., 2012). Por lo anteriormente dicho, los indicadores de VFC más adecuados para nuestro estudio, con evaluaciones de corta duración (5 minutos) y con cambios significativos en la FC serían:

- LFn y LF/HF para actividad simpática,
- pNN50 y RMSSD para actividad parasimpática, y
- SDNN y Potencia Total para actividad autonómica total.

Existen factores tales como latidos ectópicos, artefactos (marcapasos), presencia de arritmias, bloqueo auriculoventricular y condiciones tales como trasplantes de corazón, que producen intervalos RR no apropiados para evaluar la VFC (Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Papaioannou VE, *et al.*, 2013).

Actualmente los indicadores de VFC se han utilizado para comprender la relación entre actividad autonómica y diversas enfermedades, tales como angina de pecho, enfermedad de la arteria coronaria, cardiomiopatía, hipertensión arterial, infarto al miocardio, muerte súbita, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, leucemia, obstrucción del sueño y epilepsia, entre otras. También se ha utilizado para optimizar resultados en el ejercicio (entrenamiento de resistencia) y en la evaluación de riesgos asociados con el envejecimiento, en los que la VFC se alteran y el grado de alteración se correlaciona con la gravedad de la enfermedad o condición. (Vanderlei LC, *et al.*, 2009).

El aumento de la modulación parasimpática induce una estabilidad eléctrica del corazón, mientras que una mayor actividad simpática aumenta la vulnerabilidad del corazón a riesgos de eventos cardiovasculares. Existen factores que influyen en estos índices como la edad, género y el ejercicio en el control autonómico (Vanderlei LC, *et al.*, 2009). La frecuencia cardíaca en el ejercicio físico y estrés psicosocial se atenúa en la edad avanzada (Piazza JR, *et al.*, 2010).

3. SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endocrino está constituido por células secretoras de hormonas y glándulas endocrinas como la hipófisis y las glándulas suprarrenales, entre otras. Una hormona es una molécula mediadora que se libera de una parte del cuerpo pero regular la actividad de células en otras partes. Otros órganos y tejidos que secretan hormonas son el hipotálamo, los ovarios y los testículos (Tortora GJ, Derrickson B. 2007; Guyton AC, Hall JE. 2001).

El hipotálamo es un centro regulador importante en el sistema nervioso, así como una glándula endocrina crucial. Las células del hipotálamo sintetizan 9 hormonas, como la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) que estimula la adenohipófisis a través de un sistema porta hipofisario (Tortora GJ, Derrickson B. 2007).

La hipófisis es una estructura con forma de guisante que mide 1-1.5 cm de diámetro y descansa en la fosa hipofisaria de la silla turca del hueso esfenoides; está unida al hipotálamo mediante un tallo, el infundíbulo, y tiene dos lóbulos separados funcionalmente: el lóbulo anterior llamado adenohipófisis y el lóbulo posterior llamado neurohipófisis. En la adenohipófisis se secretan 7 hormonas, entre las cuales encontramos la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o corticotropina que estimula la secreción de glucocorticoides (principalmente cortisol) por la corteza suprarrenal (Guyton AC, Hall JE. 2001). La hormona adrenocorticotrópica es secretada por la estimulación de la hormona liberadora de la corticotropina; la liberación o inhibición de estas hormonas es estimulada mediante hormonas del hipotálamo (Tortora GJ. Derrickson B. 2007). En la neurohipófisis no se sintetizan hormonas, se almacenan y se liberan dos hormonas: la oxitocina y la vasopresina (Tortora GJ. Derrickson B. 2007; Guyton AC, Hall JE. 2001).

Las dos glándulas suprarrenales, cada una de las cuales descansan en el polo superior de cada riñón, tienen forma de pirámide aplanada y está constituida por dos regiones: la corteza y la médula suprarrenal.

La corteza suprarrenal es una región grande que produce hormonas esteroideas esenciales para la vida; se subdivide en tres zonas: la zona glomerulosa, la zona media (fasciculada) y la zona interna (reticular).

En la zona glomerulosa se secretan hormonas llamadas mineralocorticoides porque afectan la homeostasis mineral, un ejemplo es la aldosterona (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

En la zona fasciculada se secretan principalmente los glucocorticoides, llamados así porque afectan la homeostasis de la glucosa; el cortisol es el glucocorticoide más abundante. Los glucocorticoides tienen los siguientes efectos (Tortora GJ. Derrickson B. 2007; Whirlledge S, Cidlowski JA, 2010):

- Degradación de proteínas. Los glucocorticoides aumentan la tasa de degradación de proteínas, con la finalidad de obtener aminoácidos para la síntesis de ATP. Formación de glucosa. Bajo la estimulación de los

glucocorticoides, las células hepáticas pueden convertir ciertos aminoácidos o el ácido láctico en glucosa, que las neuronas y otras células pueden usar para la producción de ATP; a este proceso se le llama gluconeogénesis.

- Lipólisis. Los glucocorticoides estimulan la degradación de triglicéridos y liberación de ácidos grasos.
- Resistencia al estrés. La glucosa adicional provista por las células hepáticas provee a los tejidos de una fuente inmediata de ATP para combatir un episodio de estrés, como el ejercicio, el ayuno, el miedo, la altura o una hemorragia. Asimismo, los glucocorticoides hacen que los vasos sanguíneos sean más sensibles a otras hormonas que provocan vasoconstricción y elevan la presión arterial.
- Efectos antiinflamatorios. Los glucocorticoides inhiben a los glóbulos blancos, deprimen las respuestas inmunitarias, retardan la reparación tisular y regulan el sistema de complemento.
- Efectos en la fertilidad. Los glucocorticoides protegen el ovario mediante el aumento de la expresión de 11β -HSD1, supresión del gen de la COX-2, y la supresión de la IL-1 α . Los glucocorticoides regulan la esteroidogénesis, la maduración de los ovocitos y el mantenimiento del cuerpo lúteo.
- Efectos en el embarazo. Los glucocorticoides promueven el embarazo mediante la supresión de las células asesinas naturales, estimulan el crecimiento del trofoblasto. Asimismo, promueven la maduración de los órganos fetales (pulmones) y el inicio del parto; también influyen en la adaptación metabólica de la madre y la maduración del feto.

Los glucocorticoides se unen a los receptores de GC (GCR), que están presentes en casi todas las células animales. Los GCR se encuentran en el citosol y se activan por la unión del ligando. Después de la unión, el complejo receptor-ligando recién formado se transloca en el núcleo, donde se une a elementos de respuesta de CG en la región promotora de los genes diana, lo que resulta en la regulación de la expresión de genes. Este proceso se conoce como

transactivación. Un mecanismo opuesto, también mediado por GCs, se llama transrepresión; el receptor de la hormona activado interactúa con factores de transcripción específicos (NF-kappa B) y evita la transcripción de genes diana. Los GCs son capaces de prevenir la transcripción de genes de interleucinas proinflamatorias incluyendo IL-1B, IL-4, IL-6 y IL-8, quimiocinas, y TNF; regulando su expresión a la baja. También los GCs son capaces de regular a la alza la expresión de proteínas antiinflamatorias (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010).

En la zona reticular de la corteza suprarrenal se sintetizan cantidades pequeñas de andrógenos débiles que tienen efectos masculinizantes. El andrógeno principal es la dehidroepiandrosterona (DHEA), que participa en el comienzo de crecimiento del vello axilar y púbico en ambos sexos; en las mujeres contribuye a libido y son fuente de estrógenos luego de la menopausia. Los niveles de DHEA-S son más altos en la mañana, con descenso durante todo el día (Tortora GJ. Derrickson B. 2007; Piazza JR, *et al.*, 2010).

La médula suprarrenal es una región pequeña, localizada centralmente. Produce tres hormonas catecolamínicas: noradrenalina (NA), adrenalina y una pequeña cantidad de dopamina. La adrenalina y NA aumentan la respuesta de lucha y huida, incrementan la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio, por lo que se aumenta el gasto cardíaco y la presión arterial. También aumenta la irrigación del corazón, el hígado, los músculos esqueléticos y el tejido adiposo, dilatan las vías aéreas y aumentan los niveles sanguíneos de glucosa y los ácidos grasos (Tortora GJ. Derrickson B. 2007).

4. SISTEMA INMUNE

4.1 ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune está constituido por órganos (medula ósea, timo, ganglios linfáticos, bazo y piel, entre otros), células (linfocitos B y linfocitos T, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas) y moléculas responsables de la inmunidad (inmunoglobulinas, citocinas y complementos, entre otros). La defensa frente a los

microorganismos está mediada por la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (Abbas AK, *et al.*, 2003).

4.2 INMUNIDAD INNATA

También denominada como inmunidad natural o nativa, está constituida por mecanismos ya existentes antes de que se desarrolle una infección, proporcionando la primera línea defensiva contra la misma; es capaz de establecer respuestas rápidas a los microorganismos y reaccionar básicamente de la misma manera a infecciones repetidas (Piazza JR, *et al.*, 2010; Abbas AK, *et al.*, 2003). Sus componentes principales son (Abbas AK, *et al.*, 2003):

- Barreras físicas y químicas, tales como epitelios y sustancias antimicrobianas.
- Células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) y células asesinas naturales.
- Proteínas sanguíneas, en los que se incluyen miembros del sistema del complemento.
- Citocinas.

Las barreras físicas incluyen barreras que evitan la entrada hacia el interior de los tejidos del huésped o los procesos que eliminan los microorganismos de la superficie del cuerpo. Un ejemplo son las barreras epiteliales en las superficies mucosas de los aparatos digestivo, respiratorio y la piel. Algunos ejemplos de procesos físicos que inhiben el crecimiento microbiano en la piel son la descamación y la sequedad (Tortora GJ, *et al.* 2007).

Las sustancias antimicrobianas son sustancias elaboradas por el cuerpo que inhiben el crecimiento microbiano o destruyen a los microorganismos, por ejemplo las defensinas que son péptidos presentes en la piel y son antibióticos de amplio espectro; otro ejemplo es la lisozima que está presente en la transpiración, las lágrimas, la saliva, las secreciones nasales y los líquidos corporales, y que es capaz de degradar las paredes celulares de las bacterias gramnegativas al romper los enlaces del peptidoglicano (Tortora GJ, *et al.* 2007).

Las células fagocíticas son los neutrófilos y los macrófagos.

- Los neutrófilos son los primeros leucocitos reclutados al sitio de la inflamación y son capaces de eliminar los patógenos por múltiples mecanismos (Xiu F, *et al.*, 2014).
- Los macrófagos son un componente esencial del sistema inmune, con tres actividades fundamentales: la defensa del huésped, la cicatrización de heridas y la regulación inmune. Los macrófagos son una fuente importante de citocinas durante la lesión; los macrófagos hiperactivos son los principales contribuyentes del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En recientes investigaciones se demostró que los macrófagos, además de estar involucrados en las cascadas de señalización pro-inflamatorias, están involucrados en las fases anti-inflamatorias en la cicatrización de heridas y la sepsis en la enfermedad crítica (Xiu F, *et al.*, 2014).

Las células asesinas naturales son linfocitos granulares grandes que destruyen las células que expresan pocas o no expresan moléculas del antígeno leucocitario humano de clase I, como las células tumorales o infectadas por virus. Secretan citocinas principalmente INF- γ (Segerstrom SC, Miller GE. 2004; Haynes BF, *et al.*, 2008).

Sistema del complemento son una serie de proteínas efectoras y enzimas plasmáticas cuya función consiste en destruir microorganismos patógenos y señalarlos para que sean fagocitados por las células de la estirpe de monocitos-macrófagos y los neutrófilos (Haynes BF, *et al.*, 2008).

Las citocinas son proteínas solubles que interaccionan con receptores celulares específicos, participan en la regulación del crecimiento celular y en la activación de las células de sistema inmune en las respuestas inflamatorias. Regulan positivamente la fagocitosis, la inflamación y también puede ayudar en la inmunidad medida por anticuerpos (Segerstrom SC, Miller GE. 2004; Haynes BF, *et al.*, 2008).

4.3 INMUNIDAD ADQUIRIDA

También denominada como inmunidad adaptativa o específica. Sus componentes son linfocitos y sus productos. Hay dos tipos de respuesta inmunitaria adaptativa, la inmunidad humoral y la inmunidad celular, las cuales están mediadas por diferentes componentes del sistema inmune y cuya función es eliminar diferentes tipos de microorganismos (Abbas AK, *et al.*, 2003).

En la inmunidad humoral participan moléculas denominadas anticuerpos producidas por células denominadas linfocitos B. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa frente a los microorganismos extracelulares como bacterias y sus toxinas debido a que los anticuerpos secretados pueden unirse a estos para facilitar su eliminación (Abbas AK, *et al.*, 2003; Marshall GD 2011).

En la inmunidad celular, también llamada inmunidad mediada por células. La inmunidad celular es la encargada de inducir la destrucción de los microorganismos que sobreviven y proliferan en el interior de células o fagocitos como son los virus, hongos o bacterias. La respuesta inmune celular participa en la vigilancia inmunológica y la lisis de las células tumorales. En la inmunidad celular participan células llamadas linfocitos T en sus diferentes tipos. Los linfocitos T se subdividen en poblaciones, las células T colaboradoras y las células T citotóxicas (Abbas AK, *et al.*, 2003; Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Marshall GD 2011).

Las células T citotóxicas reconocen antígenos peptídicos unidos a proteínas del huésped como bacterias (Abbas AK, *et al.*, 2003).

Las células colaboradoras o células Th (helper) son cruciales para el desarrollo de una respuesta inmune mediante la activación de células efectoras específicas de antígeno y el reclutamiento de células del sistema inmune innato, tales como los macrófagos y los mastocitos. Hay dos subtipos predominantes de células Th: Th1 y Th2. Las células Th1 matan directamente células tumorales a través de la liberación de citocinas como la IL-2 e interferon gamma (IFN) que activan los receptores de muerte en la superficie de las células tumorales, activan las células T citotóxicas y las células asesinas naturales. Las células Th2

favorecen una respuesta predominantemente humoral mediante la producción de las citocinas IL-4 e IL-10 que activan las células B y las células cebadas. I. También podemos encontrar células Th 17 y células T regs (Segerstrom SC, Miller GE. 2004; Moreno-Smith M, *et al.*, 2010).

Las células T helper 17 desempeñan un papel activo en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Estudios recientes sugieren un impacto posible de Th17 en tumores, ya que se ha encontrado incrementos en los niveles de Th17 en sangre periférica en tumores en ovario, carcinomas renales y pancreáticos.

Las células T reguladoras adicionales (T regs) son elevados en cánceres. Los T regs desempeñan un papel crucial en la patogénesis inmune y en la eficacia terapéutica inmunológica del tumor (Moreno-Smith M, *et al.*, 2010).

La respuesta inmunitaria innata frente a microorganismos estimula el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas e influye en la naturaleza de estas respuestas, así mismo las respuestas inmunitarias adaptativas utilizan muchos de los mecanismos efectores de la inmunidad innata para eliminar microorganismos y a menudo potencian la actividad antimicrobiana de los mecanismos de defensa de la inmunidad innata (Abbas AK, *et al.*, 2003).

Algunas características principales de las respuestas inmunitarias adaptativas: son la especificidad, diversidad, memoria, especialización, autolimitación y ausencia de autorreactividad. El sistema inmune es muy eficiente para los primeros 40 años de vida (AbbasK, *et al.*, 2003; Piazza JR, *et al.*, 2010).

4.4 INTERLEUCINAS

Las interleucinas o citocinas son proteínas pequeñas que forman parte del sistema inmune y que participan en la estimulación o la inhibición de la proliferación celular, la citotoxicidad /la apoptosis, actividad antiviral, el crecimiento y la diferenciación celular, respuestas inflamatorias y la regulación positiva de la expresión de proteínas de membrana de superficie. Las citocinas son secretadas por células de sistema inmune que son activadas por un estímulo inductor; pueden actuar de forma autócrina (sobre si misma), parácrina (células cercanas) y

endocrina (células distantes). Las citocinas pueden clasificarse en pro-inflamatorias y anti-inflamatorias; entre las primeras encontramos IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma, y entre las anti-inflamatorias encontramos las interleucinas 10, 4 y 13 (Abbas AK, *et al.*, 2002; Segerstrom SC, Miller GE. 2004; Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM 2012). La IL-6 aumenta con la edad. La producción de las citocinas pro-inflamatorias alcanza sus niveles máximos durante el sueño nocturno temprano de ondas lentas, mientras que las citocinas anti-inflamatorias alcanzan niveles máximos en las primeras horas de la mañana del periodo de reactivación (Besedovsky L, *et al.*, 2012).

La interleucina 10 es una estructura de dominio globular de cuatro hélices α que se une a un receptor de citocinas de tipo II, consta de dos dácenas, una cadena polipeptídica de unión al ligando y una cadena de transducción de señales que activa las tirosinas quinasas Jak1 y Tyk2 llevando eventualmente a la translocación nuclear de los factores de transcripción STAT1, 3 y 5. IL-10 es secretada por diferentes tipos de células T (Th₂), monocitos, macrófagos, células B al igual que algunos granulocitos, incluyendo los eosinófilos y mastocitos; otras fuentes son células no inmunes como queratinocitos, células epiteliales, e incluso las células tumorales. La principal función biológica de la IL-10 parece ser ejercida en células dendríticas y macrófagos. La IL-10 es un potente inhibidor de la presentación del antígeno, inhibe la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, inhibe la diferenciación y maduración de células dendríticas, inhibe la producción de citocinas asociadas a Th1 como son IL-2 y el interferón- γ (IFN- γ) así como las IL-12 y TNF por macrófagos activados. Está implicada en la proliferación, diferenciación y la maduración de las células B. (Abbas AK, *et al.*, 2002; Conti B, *et al.*, 2004; Mosser DM, Zhang X. 2008; Sanjabi S, *et al.*, 2009; Marshall GD 2011). La IL-10 puede coestimular la activación de células B, prolongar la supervivencia y la diferenciación de las células B. También puede coestimular la proliferación celular de las células asesinas naturales y la producción de citocinas; puede actuar como un factor de crecimiento para estimular la proliferación de ciertos subconjuntos de células T CD8⁺. Estas actividades estimuladoras de IL-10 puede explicar la sobreproducción de citocinas

inflamatorias en seres humano (Mosser DM, Zhang X. 2008). Bajos niveles plasmáticos de la interleucina 10 se han relacionado con conducta agresiva y ansiedad (Gao J. 2013; Provencal N, et al., 2013).

La interleucina 6 es un homodímero en el que cada subunidad forma un dominio globular de cuatro hélices α , se une a un receptor de tipo I que consta de una proteína de unión a citocinas y una subunidad transductora de señales denominada gp130 que activa una vía de señalización de JAK/STAT. IL-6 es producida por las células del sistema inmune innato como macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, también por las células B, es secretada también por células endoteliales, fibroblastos, astrocitos, células epiteliales, y células malignas. En el SNC es sintetizada por las células gliales y neuronas. Algunas de sus funciones son: servir de enlace entre el sistema endocrino y el sistema inmunológico, participar de forma importante en la fase aguda de la respuesta inmune y como un factor de crecimiento para las células B activadas en su fase tardía de su diferenciación, participar en la activación del eje HHA aumentando las concentraciones de la ACTH y de cortisol, participa como un factor de crecimiento de los neutrófilos, entre otras funciones (Abbas AK, *et al.*, 2002; Conti B, *et al.*, 2004; Silverman MN, Sternberg EM. 2012; Rincon M, Irvin CG. 2012; Tanaka T, Kishimoto T. 2012). La IL-6 participa en la diferenciación de las células T CD4 en células Th17 mientras que la inhibe el desarrollo de las células T reg. Como consecuencia, el desequilibrio Th17/T reg puede causar la aparición y progresión de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas (Tanaka T, Kishimoto T. 2012).

La interleucina 6 se encuentra relacionada con el síndrome del comportamiento de la enfermedad, cuando al no generarse la enfermedad en sí se producen síntomas como malestar, fatiga, depresión, anorexia, hipersomnias o hiposomnias, disminución de las actividades físicas y sociales y trastornos cognitivos (Reichenberg A, *et al.*, 2001). En conjunto con otras citocinas, la interleucina 6 se encuentra relacionada con enfermedades como la enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, osteoporosis, aterosclerosis, hipertensión, depresión, enfermedades autoinmunes y favorece el desarrollo de mielomas (Reichenberg A,

et al., 2001; Kiecolt-Glaser JK, *et al.*, 2003; Segerstrom SC, Miller GE, 2004; Steptoe A, *et al.*, 2007; Tanaka T, Kishimoto T. 2012).

5. MEDITACIÓN

La meditación es una práctica de entrenamiento mental, que se desarrolla en una gran variedad de modalidades y que tienen en común el cultivo de estados mentales asociados con un bienestar integral y permanente (Lutz A, *et al.*, 2007, 2008; Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012; Melloni M, *et al.*, 2013; Hinterberger T, *et al.*, 2014).

Aunque a la fecha no existe en occidente una clasificación exhaustiva de las formas de meditación, al referirse a la atención pueden considerarse las modalidades de meditación con atención enfocada (FA) y meditación con monitoreo abierto (OM). El estilo OM implica un monitoreo no reactivo de la experiencia momento a momento, sin centrarse en algún objeto o fenómeno explícito. La meditación FA considera el enfoque voluntario, sostenido y prolongado de la atención en el objeto o fenómeno que se elija, ya sea un objeto visual, una imagen visualizada o sensaciones corporales, entre otros (Lutz A. *et al.*, 2007, 2008; Zeidan F, *et al.*, 2011; Debarnot U. *et al.*, 2014).

Una de las modalidades FA que más se utiliza entre los practicantes es la descrita por la tradición budista como shamata, término sánscrito que significa “*morar en la calma*” y que consiste en centrar la atención sobre un objeto o fenómeno (usualmente la respiración, siguiendo el ciclo inhalación–exhalación); cuando la mente se aparta de su objeto de meditación, el practicante se da cuenta de ello y vuelve suavemente a dirigir su atención a dicho objeto (Lutz A. *et al.*, 2007, 2008; Zeidan F, *et al.*, 2011).

Desde la perspectiva de la tradición budista, las técnicas de meditación podrían clasificarse en: shamata, vipassana y tántricas. Las dos primeras modalidades han sido abordadas, de manera cada vez más frecuente, desde una perspectiva científica; sobre las meditaciones tántricas, correspondientes a la

tradición vajrayana del budismo, se encuentran menos referencias (Amihai I, Kozhevnikov M. 2014).

Es conveniente aclarar que la práctica de meditación a la que se hace referencia en el presente estudio corresponde a un nivel muy básico. Puesto en la perspectiva de la clasificación de los niveles de entrenamiento en meditación shamata que se realiza en los textos tradicionales, de 9 niveles descritos se estaría hablando de un entrenamiento que no va más allá del nivel 2 (Wallace BA. 2010).

5.1 MEDITACIÓN Y CEREBRO

El entrenamiento de la meditación está asociado con una mayor inhibición por parte de la corteza prefrontal hacia la amígdala, que es un componente clave en el procesamiento de las emociones en el cerebro y en el condicionamiento del miedo y la detección de amenazas. Una mayor actividad de la parte izquierda de la PFC desempeña un papel importante en el control cognitivo afectivo positivo, bienestar y mecanismos de atención; la activación de la PFC conduce a una mayor regulación de la amígdala, que en conjunto con la presencia de dopamina crea una tendencia preferencial hacia los estímulos positivos y gratificantes. Por otra parte, la falta de control inhibitorio provoca una amígdala hiperactiva, que se ha relacionado con un aumento en la reactividad emocional, hiperactividad simpática, alteraciones afectivas, sesgos en la atención y una memoria dirigida hacia los estímulos negativos y alejada de los estímulos positivos. Este mecanismo explica porqué el entrenamiento en meditación se ha asociado con una menor reactividad emocional y una disminución de la hiperactividad simpática (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012).

Estudios de neuroimagen han mostrado que la corteza cingulada anterior se activa de forma diferencial en los meditadores; esta zona se asocia con sesgo de positividad, optimismo, control cognitivo, detección de errores, fomenta la atención y, como ya se dijo, ejerce un control inhibitorio sobre la amígdala. Asimismo, en los meditadores se ha encontrado que la ínsula tiene una mayor concentración de

materia gris y presenta una mayor activación después del entrenamiento en meditación, La ínsula también se ha encontrado asociada con la memoria de palabras positivas y cree que está involucrada en la interocepción y conciencia visceral (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012).

En otros estudios se ha encontrado que la meditación se encuentra relacionada con la activación de diferentes áreas cerebrales. En el estudio realizado por Brewer JA, y *et al.*, 2011 en meditadores con experiencia encontraron un acoplamiento entre la corteza cingulada anterior dorsal la corteza cingulada posterior y la corteza prefrontal dorsolateral durante la meditación que se relaciona con una disminución de la mente errante es decir cuando la mente se distrae con pensamientos, sensaciones o emociones, la mente se aferra y trata de cambiar lo que percibe. Asimismo, Zeidan F, *et al.*, 2011, encuentran un aumento de actividad en la corteza cingulada anterior y la ínsula anterior, así como una activación de la corteza orbitofrontal y una desactivación talámica inducidas por la meditación.

5.2 MEDITACIÓN Y SALUD

La meditación, cuando es aplicada en el tratamiento de enfermedades físicas y mentales, se destaca por su bajo o nulo costo económico y por la ausencia de efectos secundarios (Leahy RL, 2000; Hayes SC, Wilson KG, 2003).

En años recientes, se han encontrado sólidas evidencias de que la meditación es capaz de disminuir la respuesta de estrés, fomentar estados de ánimo positivos, favorecer la salud integral, inducir la relajación, así como fomentar el equilibrio emocional y una actitud realista ante los fenómenos que se perciben; también se ha encontrado que favorece un equilibrio endocrino positivo y disminuye el estrés oxidativo (Epel E, *et al.*, 2009; Black DS, *et al.*, 2009).

La meditación se ha utilizado en el tratamiento de diversos trastornos psicológicos (depresión, ansiedad, ira, trastornos de pánico, déficit de atención y adicciones, entre otros); asimismo, ha sido empleada en el tratamiento de la hiperactividad, trastornos del aprendizaje y del rendimiento académico, trastornos

de alimentación, problemas emocionales, problemas de conducta y autoestima. Por otra parte, ha demostrado su utilidad en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, hipertensión, dolor crónico, fibromialgia, trastornos respiratorios, problemas dermatológicos, trastornos inmunológicos y síntomas de cáncer de próstata (Grossman P, *et al.*, 2004; Arias AJ, *et al.*, 2006; Epel E, *et al.*, 2009; Black DS, *et al.*, 2009; Garland E, *et al.*, 2009; Brewer JA, y *et al.*, 2011).

La meditación promueve el fortalecimiento y la rehabilitación de los sistemas de control prefrontal; se ha encontrado que el deterioro de los circuitos de atención prefrontal desempeña un papel central en la perturbación emocional, Así mismo la meditación apoya el aprendizaje de desviar la atención hacia los estímulos positivos y alejarla de estímulos negativos, desarrollando la habilidad específica del control de la atención (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012). También se ha demostrado que aumenta la auto-regulación, la capacidad de gestionar de forma eficaz los pensamientos y las acciones para completar una tarea (Bond AR, *et al.*, 2013).

La meditación disminuye la negatividad, desarrolla el entrenamiento mental disminuye la rumiación, la preocupación y el afecto negativo; aumenta el afecto positivo, mientras que fomenta al desarrollo de ser más tolerante y abierto con una actitud de curiosidad por las experiencias desagradables; así mismo aumenta el bienestar mediante el desarrollo de la viveza y la claridad de las experiencias cotidianas. La meditación amplía el alcance de la atención y permite una mayor conciencia de situaciones agradables, aumentando y facilitando el proceso de saborear las experiencias agradables, contribuyendo a un bienestar psicológico (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012). La meditación cultiva una conciencia sin prejuicios, disminuye el auto-juicio y aumenta la auto-aceptación y auto-compasión (Silverstein RG, *et al.* 2011).

Para tratar de entender el porqué se observan efectos benéficos de la práctica de meditación en un amplio rango de enfermedades físicas y trastornos mentales, será útil reflexionar sobre el estrés, como fenómeno asociado con la génesis y complicación de una gran variedad de padecimientos, al provocar el desequilibrio de diversos sistemas fisiológicos del organismo, lo que se conoce

como “respuesta de estrés”. Por otra parte, se ha identificado una “respuesta de relajación”, caracterizada por una disminución de actividad simpática y activación parasimpática, y que puede ser producida por varias técnicas, como la relajación progresiva y autohipnosis, entre otras (Benson H. 1975).

Se ha encontrado que la práctica de meditación provoca en el organismo una respuesta de relajación, con una característica adicional: se incrementan algunos indicadores de actividad del sistema nervioso central que contribuyen a una mejor atención y velocidad de procesamiento de los estímulos (Young J, Taylor E. 1998; Campagne DM. 2004). De esta manera, la meditación estaría revirtiendo los efectos negativos del estrés, además de aportar nuevos elementos de bienestar a nivel de sistema nervioso central y metacognición.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el personal médico, el problema del manejo del estrés no ha sido atendido adecuadamente a nivel mundial (Jimenez de la J. JP. (2005); Aguado-Martín *et al.*, 2013). Además de que pone en juego la salud y el desarrollo profesional de los médicos, este problema repercute a toda la población que recibe atención médica, ya sea de forma pública o privada. Considerando la pesada carga de trabajo que enfrentan los egresados de medicina durante la prestación de su servicio social e internado, así como al ejercer su profesión de manera pública o privada, resulta importante proveer al futuro profesional de la medicina, desde el inicio de sus estudios, de técnicas que le ayuden a enfrentar el estrés a que se verán sometidos. Existen experiencias reportadas de que la meditación es una de las técnicas que pueden traer beneficios en este sentido (Carinci AJ, *et al.*, 2009; Hyman SA, *et al.*, 2011).

Los estudiantes de medicina están sometidos a factores específicos que generan estrés. Adicionales a la posibilidad de problemas familiares e insuficiencia de recursos económicos, los alumnos que están cursando el 1er grado de la Licenciatura en Medicina en la UMSNH están sometidos a estrés debido al cambio de nivel de estudios y de vivienda; asimismo, la presentación de exámenes es también uno de los mayores factores de estrés que enfrentan (Bond AR, *et al.*, 2013). En los estudiantes, durante los periodos de exámenes o cuando se someten a la reubicación residencial, se han encontrado bajas concentraciones de linfocitos, débiles respuestas a las vacunas, curación de heridas más lenta, disminución de la función de la actividad de las células asesinas naturales y la modificación de las concentraciones de citocinas (Piazza JR, *et al.*, 2010).

II. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en la sociedad existe un gran número de enfermedades y trastornos mentales en las que uno de los principales factores de riesgo es el estrés. Algunas de estos padecimientos son las enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, respuesta inmune disminuida, enfermedades digestivas, obesidad, disfunción sexual, enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunes, osteoporosis, alergias, fatiga crónica, síndrome metabólico, infartos cerebrales entre otros. Asimismo, el estrés constituye también un factor de riesgo en trastornos psicológicos como depresión, ansiedad, déficit de atención, insomnio y en algunos casos extremos conductas suicidas (Segerstrom SC, Miller GE. 2004; Whirledge S, Cidlowski, 2010; Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Piazza JR, *et al.*, 2010; Marshall GD. 2011; Popoli M, *et al.*, 2011; Silverman MN, Sternberg EM. 2012; Cheema BS, *et al.*, 2011; Chen C, *et al.*, 2012). El personal médico es un sector particularmente vulnerable al estrés y paradójicamente la investigación sobre las terapias o procedimientos para enfrentar este problema es deficiente. Por lo anterior, resalta la importancia de evaluar los efectos de métodos encaminados a combatir el estrés en esta población, proveyendo al individuo, desde el inicio de su formación y antes de verse abrumado con su práctica, de técnicas que han mostrado su eficiencia para el control del estrés. Se tiene evidencia de que la aplicación de la meditación puede tener gran impacto, como una técnica de nulo o escaso costo económico y sin efectos secundarios para el fin señalado. Por lo tanto, resulta importante evaluar los efectos de la meditación sobre niveles de estrés psicológico y concentraciones de interleucinas, como marcadores de estrés, en los estudiantes de medicina.

III. HIPÓTESIS

La meditación en atención sostenida (shamata) reduce el estrés psicológico, modula la actividad de sistema nervioso autónomo y modifica las concentraciones de IL-6 e IL-10 en estudiantes de la Licenciatura en Medicina.

IV. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la meditación sobre el estrés psicológico, la actividad de sistema nervioso autónomo y las concentraciones de las citocinas (IL-6 e IL-10) en estudiantes de la Licenciatura en Medicina.

V. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar la percepción, ansiedad, vulnerabilidad y síntomas somáticos asociados al estrés, mediante los inventarios correspondientes.
2. Evaluar el estado de activación del Sistema Nervioso Autónomo, a través de indicadores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.
3. Cuantificar citocinas circulantes proinflamatorias (IL-6) y antiinflamatorias (IL-10), como marcadores de estrés.
4. Evaluar el efecto de la meditación sobre los parámetros señalados.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Equipo para la flebotomía.
- Reactivos de grado analítico.
- Estuches comerciales (R&D) para cuantificación de citocinas (IL-6 y IL-10) circulantes en suero.

- Equipo Procomp y software cardiopro para evaluar la variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- Inventarios: Escala de estrés percibido, Escala de vulnerabilidad al estrés, Escala de ansiedad rasgo, Escala de ansiedad estado y Escala de síntomas somáticos).

Métodos

- Evaluación de indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante equipo Procomp y software Cardiopro, en reposo y en estrés, antes y después el entrenamiento en meditación en la Clínica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la UMSNH.

Este equipo está diseñado para detectar las ondas R, en un electrocardiograma (ECG), y evaluar el tiempo transcurrido entre ondas R consecutivas (periodo interlatido o intervalo RR) (Vanderlei LC, et al., 2009; Thayer JF, et al., 2012).

- Los parámetros a utilizar son: pNN50 y RMSSD (asociados con actividad parasimpática); LF/HF y LFn (asociados con actividad simpática); SDNN y POTENCIA (asociados con actividad autonómica total). (European Society of Cardiology and The North America Society of Pacing and Electrophysiology. 1996; Vanderlei LC, et al., 2009; Thayer JF, et al., 2012).
- Para la realización de este procedimiento se realizaran los siguientes actividades:
 1. Instalación y verificación del funcionamiento equipo.
 2. Colocación de electrodos.
 3. Inicio del programa (registro electrocardiográfico del sujeto).
 4. Verificación y guardado de los datos.
 5. Revisión y corrección manual del tacograma, con referencia al ECG.
 6. Obtención y captura de los indicadores de VFC.

- Aplicación de los inventarios de evaluación de Psicológica, antes y después del entrenamiento en meditación.
 - La escala de ansiedad rasgo evalúa el grado de ansiedad de forma general y consta de 20 preguntas
 - La escala de ansiedad estado evalúa el grado de ansiedad en el momento de la aplicación de inventario y consta de 20 preguntas.
 - La escala de estrés percibido está diseñada para medir el grado en que las situaciones de la vida son evaluadas como estresantes en el último mes y consta de 14 preguntas.
 - La escala de vulnerabilidad al estrés, mide que tan vulnerable es el sujeto a efectos de estrés y consta de 22 preguntas.
 - La escala de síntomas somáticos evalúa las quejas somáticas asociadas al estrés en los 2 últimos meses y consta de 90 preguntas, que evalúan los sistemas inmunológico, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurosensorial, musculo-esquelético, piel y alergias, genitourinario y aparato reproductor femenino.
- Toma de muestra sanguínea (5 ml) para obtención de suero para la cuantificación de citocinas mediante la técnica de ELISA tipo sándwich antes y después de la práctica de meditación. Se realizó en la Clínica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la UMSNH).

Se tomaron muestras de sangre (5 mL). A los sujetos se les dio la indicación de ayuno (8 hrs), no ingerir bebidas alcohólicas (12 hrs. antes de la toma de muestra), no desvelarse (tratar de venir descansado), no ingerir café (12 hrs. antes de la toma de muestra). Las muestras fueron centrifugadas (4000 rpm X15 min a 4°C) y los sueros fueron alicuotados y guardados a -70°C hasta su uso.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Ensayo clínico experimental, controlado por lista de espera, cuantitativo, longitudinal y prospectivo.

Ambiente: Entrenamiento en la práctica de meditación en atención sostenida durante 8 semanas, en el aula virtual de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, de la UMSNH.

POBLACIÓN, MUESTRA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Población.

Alumnos de 1º grado de la Licenciatura en Medicina, de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Muestra.

40 alumnos que aceptaron participar en el estudio y que firmaron carta de consentimiento informado; 20 sujetos asignados al grupo experimental, que recibió entrenamiento en meditación y 20 sujetos asignados al grupo control, en lista de espera. Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\alpha}^2 + Z_{\beta}^2)(S_1^2 + S_2^2)}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

En donde se consideró una α crítica de 0.05 y una potencia del 80%. Se utilizaron los valores obtenidos en el estudio realizado por el grupo de trabajo para encontrar una disminución significativa en la percepción de estrés (obteniéndose n=8) y en la vulnerabilidad al estrés (obteniéndose n=11), para asegurar cambios en el nivel

de estrés. Se escogió una muestra de 20 sujetos con el cual se espera observar un cambio significativo en las concentraciones de marcadores biológicos.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Alumnos de 1º grado de la Licenciatura en Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la UMSNH.
- Clínicamente sanos (valoración médica).
- 18 – 25 años.
- Sexo indistinto
- Con consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Recientemente vacunados.
- Cursar con enfermedad aguda.
- Trastornos del ritmo cardiaco o de la función respiratoria.

Criterios de eliminación

- Asistencia menor del 80% a las sesiones de entrenamiento.
- Salida voluntaria.

VARIABLES

Variable Independiente

- Práctica de meditación shamata

Variables Dependientes

Variables Clínicas

- Intensidad de sintomatología de la ansiedad
Evaluada mediante las Escalas de Ansiedad Estado (STAI-E) y Ansiedad Rasgo (STAI-R).
- Intensidad del estrés percibido
Evaluado mediante la Escala de Estrés Percibido.
- Intensidad de la vulnerabilidad al estrés
Evaluada mediante la Escala de Vulnerabilidad al estrés.
- Intensidad de síntomas somáticos relacionados al estrés
Evaluada mediante la Escala de Síntomas Somáticos
- Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.
Evaluada a partir de registros electrocardiográficos.

Variables Bioquímicas

- Interleucina 6
- Interleucina 10

PROCEDIMIENTO

El proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” el día 22 de mayo del 2013.

Se realizó la capacitación en el manejo del equipo Procomp, el software Cardiopro y el entrenamiento en la técnica de la meditación shamata.

Se recibió el apoyo por parte de autoridades académicas y administrativas de la Facultad, para el uso y apoyo de la Clínica Universitaria en la obtención de las muestras sanguíneas y la utilización de un consultorio para las evaluaciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Así como el apoyo para la utilización del aula virtual para la realización de las prácticas de meditación shamata.

Una vez obtenida la autorización, se prosiguió a realizar la invitación a participar en el proyecto a cuatro secciones de estudiantes de primer año de la Facultad; se les explico en qué consistía el proyecto y los posibles riesgos durante el desarrollo del mismo, realizando el llenado de fichas de identificación de los interesados; posteriormente y con su aprobación se les dio a firmar las cartas de consentimiento informado a los estudiantes que quisieron participar.

53 estudiantes firmaron la carta de consentimiento informado; el grupo experimental se formó con 29 estudiantes de una sola sección, considerando que al ingresar a la universidad los estudiantes son asignados aleatoriamente a las secciones. El grupo control se formó con 24 estudiantes de dos secciones.

Todos los voluntarios contestaron una historia clínica auto aplicable, revisada por personal médico. Las mediciones basales, tanto para el grupo experimental como para el grupo control, constaron de 5 inventarios autoaplicables que miden la ansiedad, percepción, vulnerabilidad y síntomas somáticos asociados al estrés que adelante se describen. Además se realizaron registros electrocardiográficos para la obtención de indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca y mediciones de citocinas (IL-6 y IL-10), que más adelante se describen con más detalle.

Al finalizar las mediciones basales, el grupo experimental comenzó con las sesiones de meditación, que se llevaron a cabo en la sala virtual de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” durante un periodo de 8 semanas, una hora diaria por cinco días a la semana (de lunes a viernes); fueron impartidas por instructores calificados con amplia experiencia en la práctica de la meditación en atención sostenida (shamata), avalados por Casa Tíbet México; mientras tanto, los voluntarios del grupo control permanecieron en lista de espera.

En la última etapa, se realizaron las mediciones finales al terminar las 8 semanas de entrenamiento de meditación, se aplicaron nuevamente los inventarios y se realizaron las mismas mediciones de variabilidad de la frecuencia cardiaca y de citocinas.

A continuación se describen de forma más detallada las mediciones realizadas a la población de estudio.

Historia Clínica.

Se utilizó una historia clínica auto aplicable, que los estudiantes contestaron de manera personal y confidencial, lo que permitió obtener información acerca del estado de salud del voluntario. Se aseguró de guardar la confidencialidad de su contenido y la intimidad de la persona que hace referencia la información.

Aplicación de inventarios

La aplicación de los inventarios se realizó en los horarios que los estudiantes tenían disponibles en aulas de la Facultad.

Escala de Ansiedad de Spielberger

Está constituido por dos escalas separadas de autoevaluación que se utilizan para medir dos dimensiones distintas de la ansiedad: la ansiedad estado y la ansiedad rasgo

Escala de Ansiedad Estado (STAI-E) es un indicador sensible de la gente que experimenta la ansiedad durante los inevitables factores estresantes de la vida. Consta de 20 afirmaciones en las que se le pide al sujeto describir cómo se siente en ese mismo momento, utiliza un rango de respuesta de tipo Likert de 4 puntos que va de 1: casi nunca; 2: a veces; 3: con frecuencia; y 4: casi siempre. Para obtener la puntuación final deben invertirse los items 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 y 20 (Brajenovic-Milic B, *et al.*, 2010; Garcia-Campayo J, *et al.*, 2014).

Escala de Ansiedad Rasgo (STAI - R) consta de 20 afirmaciones en las que se le pide al sujeto describir cómo se siente generalmente. Tiene un patrón de respuesta de tipo Likert de 4 puntos que va de 1: casi nunca; 2: a veces; 3: con frecuencia; y 4: casi siempre. Para obtener la puntuación final deben invertirse los items 1, 6, 7, 10, 13, 16 y 19 (Brajenovic-Milic B, *et al.*, 2010; Garcia-Campayo J, *et al.*, 2014).

Escala de estrés percibido

Escala de estrés percibido de Cohen mide el grado en que las situaciones en la vida son valoradas como estresantes, en el último mes. Consta de 14 preguntas. Los sujetos responden en base a una escala de cinco puntos que va de 0 = "nunca", 1 = "casi nunca", 2 = "a veces", 3 = "bastante a menudo", 4 = "muy a menudo". El puntaje total va de 0 a 56; una mayor puntuación, corresponde un mayor nivel de estrés percibido. Esta escala no es de diagnóstico (Sebena R, *et al.* 2012).

Escala de vulnerabilidad al estrés

La escala de vulnerabilidad al estrés mide que tan vulnerable es el sujeto a efectos del estrés y consta de 22 afirmaciones en las que se le pide al sujeto describir si está afectado. Tiene 2 opciones de respuesta, S si se ve afectado o N si no se ve afectado. El puntaje se obtiene sumando las S (Peralta-Ramirez MI, *et al.* 2009).

Escala de síntomas somáticos

Escala de síntomas somáticos de Sandin (1999) evalúa las quejas somáticas ocurridas en los dos últimos meses. Consta de 90 preguntas y toma como base los síntomas más comunes que afectan a los diferentes sistemas del organismo humano: inmunológico (1, 9, 17, 25, 33, 41, 49, 57, 65 y 73), cardiovascular (2, 10, 18, 26, 34, 42, 50, 58, 66 y 74), respiratorio (3, 11, 19, 27, 35, 43, 51, 59, 67 y 75), gastrointestinal (4, 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68 y 76), neurosensorial (5, 13, 21, 29, 37, 45, 53, 61, 69 y 77), musculo-esquelético (6, 14, 22, 30, 38, 46, 54, 62, 70 y 78), piel y alergias (7, 15, 23, 31, 39, 47, 55, 63, 71 y 79), genitourinario (8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72 y 80), y aparato reproductor femenino (81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88 y 90). Los voluntarios contestarán cada reactivo señalando la frecuencia con la que hayan experimentado cada síntoma durante un año, con un rango de respuesta de 0 a 5 puntos que va: 0: nunca; 1:

raras veces; 2: algunas veces; 3: frecuentemente 4: más de una vez al mes (Rubia, JM, *et al.* 2011).

Medición de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Para las mediciones iniciales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se realizaron 3 capturas, una en estado basal (reposo), otra mientras observaban un video y la última durante una prueba de estrés mediante la realización de operación aritméticas mentales.

Al terminar el entrenamiento de meditación se llevaron acabo las mediciones finales en las cuales se realizaron 2 capturas, una es estado basal (reposo) y la otra durante una prueba de estrés, mediante la realización de un examen oral en una materia curricular.

Para el desarrollo de esta prueba para las mediciones iniciales y finales, los voluntarios fueron citados en el consultorio 8 en la Clínica Universitaria con las indicaciones de no fumar, no ingerir bebidas alcohólicas (12 hrs. antes de la medición), no desvelarse (tratar de venir descansado), no ingerir café (12 hrs. antes de la medición).

Antes de la llegada del sujeto se realizó la instalación y verificación del equipo; al llegar se le realizo una valoración de actividades previas, posteriormente se llevo avabo el registro y captura de los datos electrocardiográficos para la obtención de indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Al terminar se guardaron los datos para su posterior análisis. Para el análisis se realizó la revisión de tacogramas, corrección manual, obtención de los indicadores (SDNN, PNN50, RMSSD, LF/HF, Potencia Total y Frecuencia Cardiaca Promedio), se calculo el valor de LFn y se aplicaron pruebas estadísticas, (Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lillefort y pruebas no paramétricas U-Mann – Whitney - Wilcoxon).

Medición de citocinas

Los sueros obtenidos de las muestras sanguíneas, fueron descongelados y siguiendo el protocolo indicado por el fabricante se realizó la cuantificación de citocinas séricas. En breve, se realizó una curva patrón con el intervalo de concentración indicado por el fabricante. Las muestras problema fueron interpoladas en la curva patrón para obtener las concentraciones séricas de la citocinas a evaluar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

Se utilizó la media, el error y la desviación estándar para reportar los resultados. También se utilizaron porcentajes dependiendo de la variable.

Estadística Inferencial

Para evaluar la distribución normal de los datos se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov con corrección Lilliefors. En consideración a la naturaleza de los datos y en que varios conjuntos de los mismo no se satisfizo la condición de normalidad, se utilizaron pruebas no paramétricas de Wilcoxon y U de Mann-Whitney para muestras de medidas repetidas e independientes, respectivamente.

Se tomaron como resultados con significancia estadística aquellos en los que se obtuvo una $p < 0.05$.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 22.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo de investigación se realizó de acuerdo a los fundamentos establecidos en la Declaración de Helsinki, siguiendo el principio de la

proporcionalidad entre riesgos y beneficios, que busca en primera instancia el bienestar de los seres humanos sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, cuidando de proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad de ser humano. Asimismo, se apega a los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia establecidos en el reporte Belmont.

A nivel nacional, obedece a las estipulaciones establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, éste nos indica también que el riesgo implicado para este ensayo clínico es mínimo (explícito en el título segundo, capítulo primero, artículo 17, sección 2). También se siguieron los aspectos éticos de la investigación en los seres humanos establecido en el título segundo, capítulo primero, artículos (13 al 25). Se consideraron las Normas para la Redacción del Consentimiento Informado recomendadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Ley de Protección de Datos Personales.

El protocolo fue aprobado por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”.

A los voluntarios se les señalo

1. Las diferentes fases del ensayo clínico:
 - Valoración inicial, realizada a través de una historia clínica.
 - Evaluación relacionada con del estrés y ansiedad a través de encuestas autoaplicables (escala de ansiedad estado, escala de ansiedad rasgo, escala de estrés percibido, escala de vulnerabilidad al estrés y la escala de síntomas somáticos) al inicio y al final del estudio.
 - Determinaciones de citocinas (IL-6 y IL-10): obtención de una muestra sanguínea al inicio y al final del estudio.
 - Mediciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca, al inicio y al final del estudio.
 - Se explicó la importancia de la asistencia a las sesiones de meditación. Especificando el periodo de tiempo (8 semanas) y el horario (lunes a viernes, durante una hora).

2. Los posibles riesgos y beneficios derivados de su participación en este estudio.
3. El derecho a retirarse del estudio en el momento, que el voluntario los considere conveniente.
4. La absoluta confidencialidad con la que serán mantenidos los resultados y su utilización en esta investigación.

Una vez informado los puntos anteriores y al obtener la aprobación de los voluntarios mediante la firma del consentimiento informado, se continuo con la realización de las mediciones (basales y finales), la intervención, el análisis y la discusión de los datos.

VII. RESULTADOS

En el estudio participaron 53 estudiantes de primer año de medicina; el grupo experimental se formó con 29 estudiantes de una sola sección y el grupo control se formó con 24 estudiantes de dos secciones. Se consideró que los estudiantes al ingresar a la Facultad de Medicina son asignados aleatoriamente a las secciones y que de esta manera se cubría la integración aleatoria de los grupos. Nueve de los participantes del grupo experimental y cuatro del grupo control se eliminaron por no cumplir con los criterios de inclusión, al presentar trastornos del ritmo cardiaco y estar cursando por enfermedad aguda al momento de las mediciones, quedando los grupos de la siguiente manera:

Grupo Experimental (n=20)

Mujeres: 11 (55%) Hombres: 09 (45%)

Edad en años: (Media \pm E.E.): 18.65 \pm 0.22

Grupo Control (n=20)

Mujeres: 10 (50%) Hombres: 10 (50%)

Edad en años: (Media \pm E.E.): 18.8 \pm 0.18

La participación del género femenino y el masculino fue muy similar con 21 voluntarias (52.5%) y 19 voluntarios (47.5%).

Estadística Inferencial. Se analizaron los puntajes obtenidos de cada una de las escalas (psicológicas y síntomas somáticos), en los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca y en las mediciones de citocinas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección Lilliefors con el objetivo de evaluar si los datos seguían una distribución normal; en varios casos se rechazó la hipótesis de normalidad, por lo que se utilizó la estadística inferencial no paramétrica (U-Mann-Whitney-Wilcoxon) para el análisis de los datos. Se anota el valor de p cuando resulta significativo ($p < 0.05$) y NS (no significativo) en los demás casos.

Evaluación de las Escalas Psicológicas

Al realizar las comparaciones de las mediciones iniciales y finales de las escalas se obtuvieron los siguientes resultados.

Escala de Ansiedad Estado

Se observó una disminución significativa del puntaje total en los sujetos del grupo experimental después del entrenamiento de meditación (50.25 ± 13.03 a 36.75 ± 9.37 ; $p = 0.000$, prueba de Wilcoxon de dos colas), mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (37.7 ± 12.26 a 37.65 ± 11.63 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos se observó una diferencia significativa (50.25 ± 13.03 para el grupo experimental, 37.7 ± 12.26 para el grupo control; $p = 0.005$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas) con puntajes menores para el grupo control. Lo mencionado anteriormente se muestra en la figura 1.

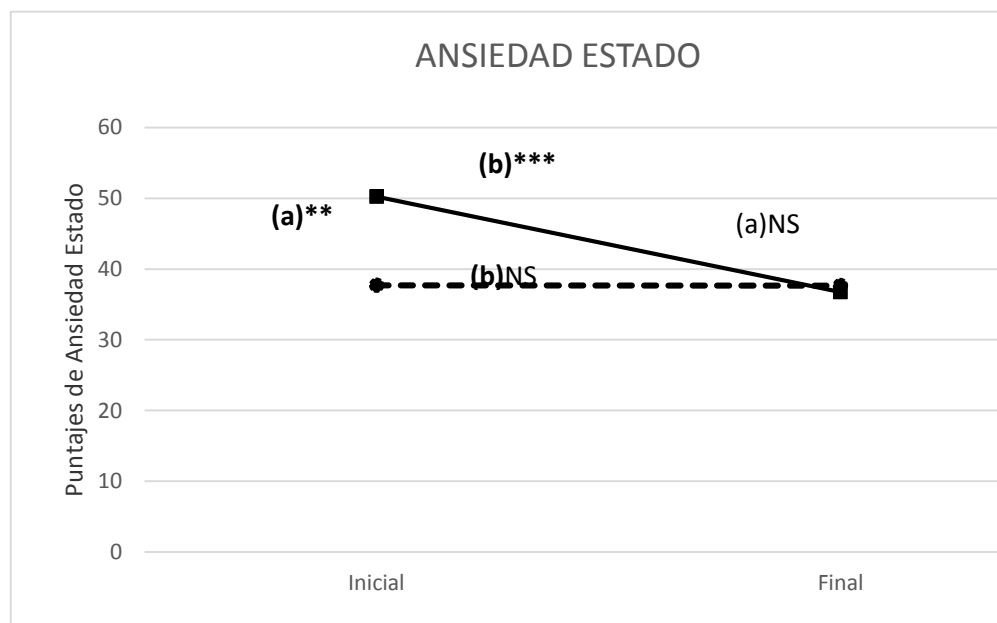
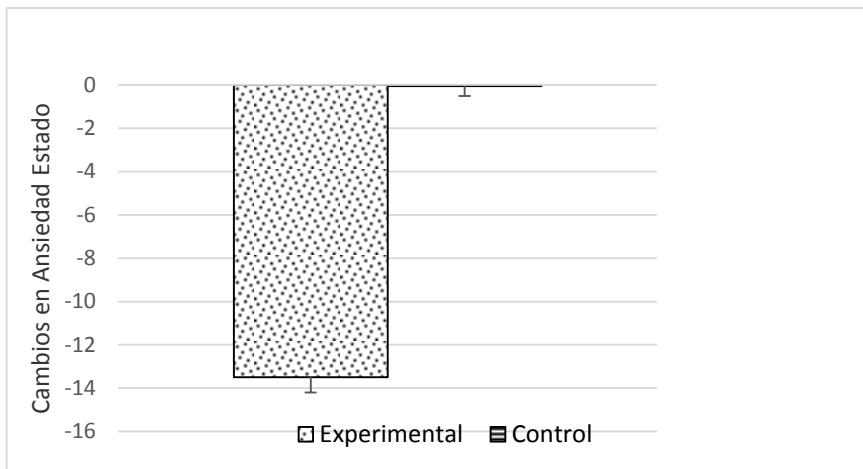


Figura 1. Comparación de los puntajes en la escala de ansiedad estado entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, NS no significativo).

Posteriormente, se verificaron si los cambios observados (-13.5 ± 14.08 para el grupo experimental y -0.05 ± 6.35 para el grupo control) pueden ser atribuidos a la meditación, para ello se realizó la comparación de dichos cambios, encontrándose una diferencia significativa, ($p = 0.001$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas) por lo tanto, esta disminución es atribuible al entrenamiento de meditación, esto se ilustra en la figura 2.



**

Figura 2. Comparación de los cambios en la escala de ansiedad estado entre el grupo experimental y grupo control (media ** $p < 0.01$, U-Mann-Whitney, 2 colas).

Escala de Ansiedad Rasgo

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo experimental después del entrenamiento de meditación (48.7 ± 11.98 a 38.3 ± 7.91 ; $p = 0.000$, prueba de Wilcoxon de dos colas), mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (38.35 ± 11.6 a 36.95 ± 10.67 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos se observó una diferencia significativa (48.7 ± 11.98 para el grupo experimental, 38.35 ± 11.6 para el grupo control; $p = 0.013$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas) con puntajes menores para el grupo control. Figura 3.

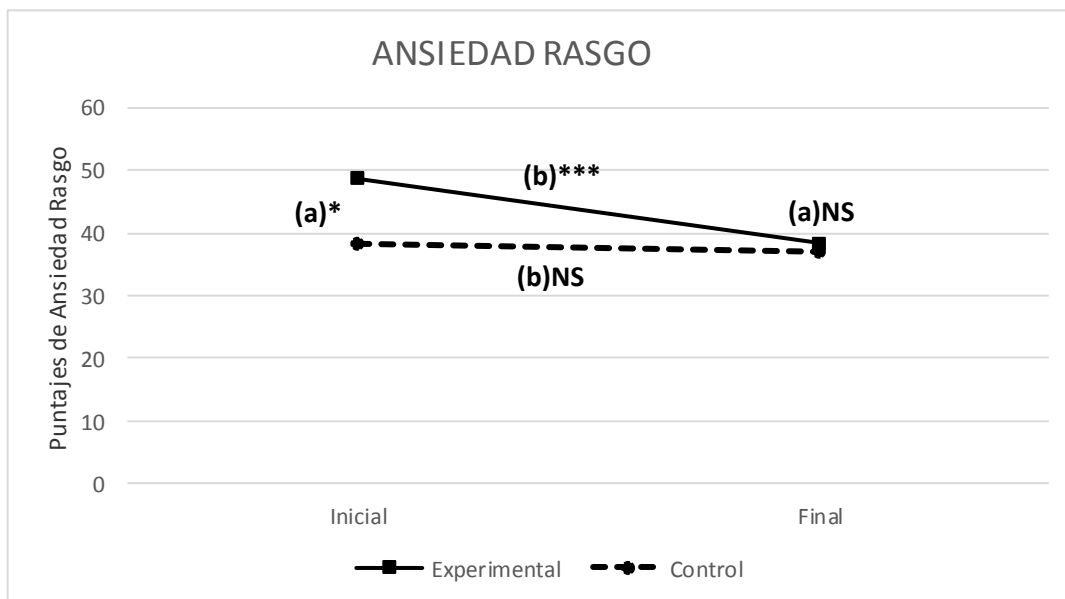
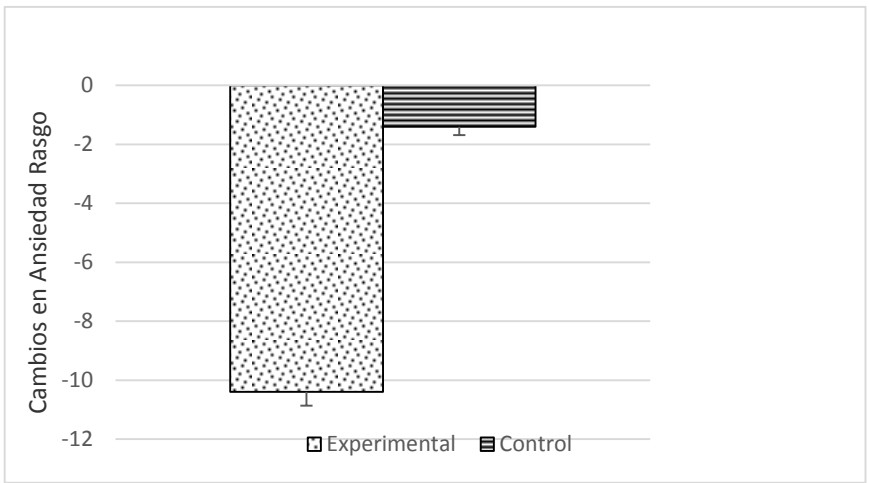


Figura 3. Comparación de los puntajes en la escala de ansiedad rasgo entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-10.4 ± 9.2 para el grupo experimental y -1.4 ± 5.62 para el grupo control) se encontró una diferencia significativa ($p = 0.001$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas), por que la disminución es atribuible al entrenamiento de meditación. Figura 4.



**

Figura 4. Comparación de los cambios en la escala de ansiedad rasgo entre el grupo experimental y grupo control (media ** $p < 0.01$, U-Mann-Whitney, 2 colas).

Escala de Estrés Percibido

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo experimental después del entrenamiento de meditación (32.75 ± 9.87 a 23.4 ± 9.18 ; $p = 0.000$, prueba de Wilcoxon de dos colas), mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (23.5 ± 9.2 a 22.1 ± 9 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos se observó una diferencia significativa (32.75 ± 9.87 para el grupo experimental, 23.5 ± 9.2 para el grupo control; $p = 0.006$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas) con puntajes menores para el grupo control. Figura 5.

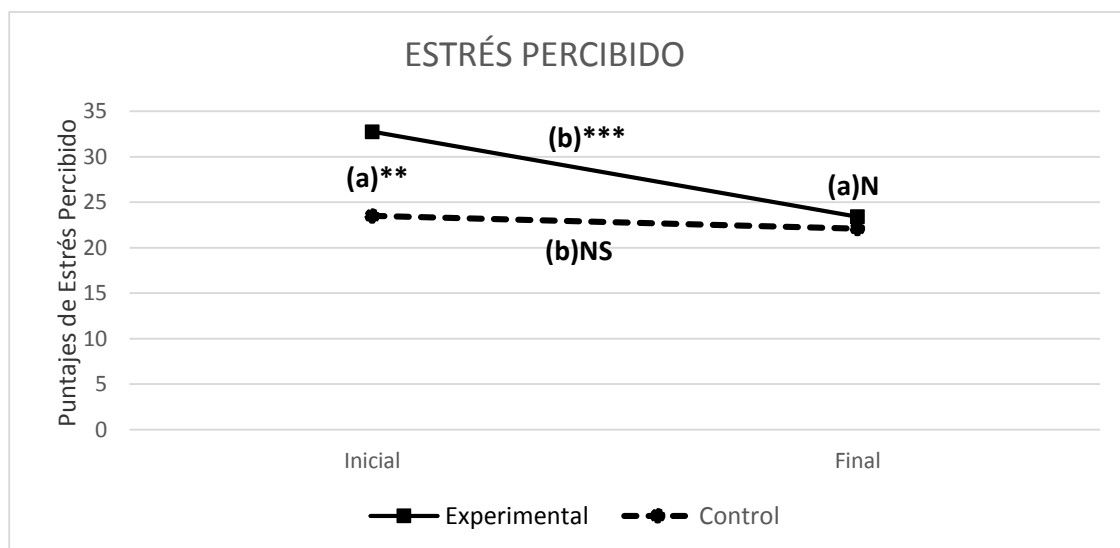
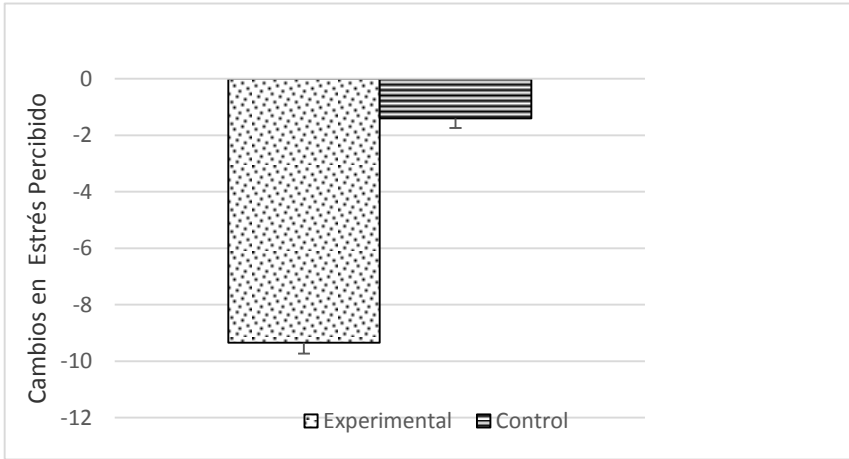


Figura 5. Comparación de los puntajes en la escala de estrés percibido entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-9.35 ± 7.58 para el grupo experimental y -1.4 ± 6.85 para el grupo control) encontró una diferencia significativa ($p = 0.002$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas). Por lo tanto la disminución es atribuible al entrenamiento de meditación. Figura 6.



**

Figura 6. Comparación de los cambios en la escala de estrés percibido entre el grupo experimental y grupo control (media ** $p < 0.01$, U-Mann-Whitney, 2 colas).

Escala de Vulnerabilidad al Estrés

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo experimental después del entrenamiento de meditación (11.1 ± 5.74 a 7.45 ± 7.91 ; $p = 0.005$, prueba de Wilcoxon de dos colas), mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (7.65 ± 4.65 a 6.75 ± 4.62 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos no se observó diferencia significativa (11.1 ± 5.74 para el grupo experimental, 7.65 ± 4.65 para el grupo control; $p = 0.065$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas). Figura 7.

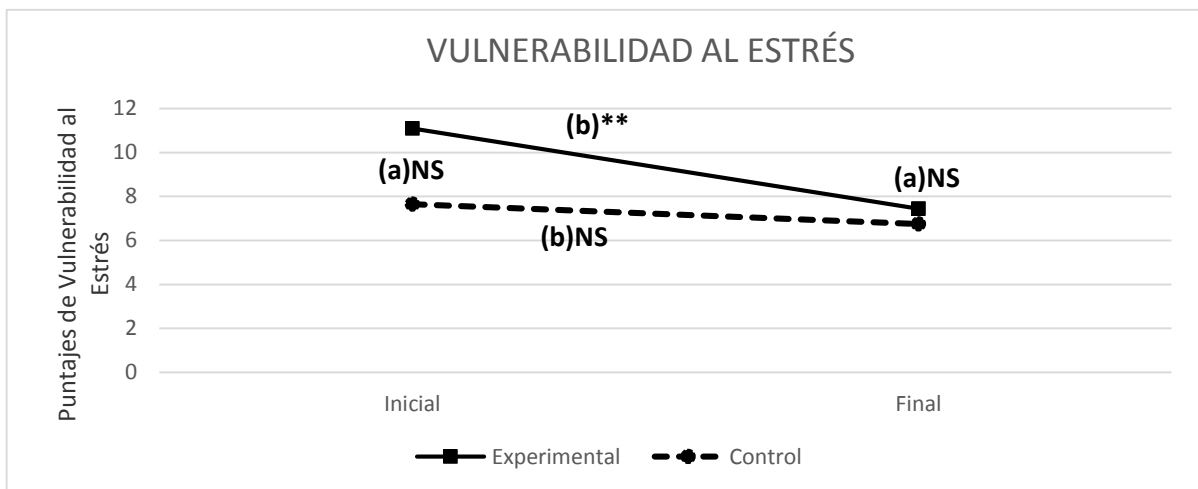


Figura 7. Comparación de los puntajes en la escala de vulnerabilidad al estrés entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; ** $p < 0.01$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-3.65 ± 4.66 para el grupo experimental y -0.9 ± 2.88 para el grupo control) no se encontró diferencia significativa ($p = 0.07$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas).

En la tabla 1 se resumen los resultados de las escalas psicológicas de ansiedad estado, ansiedad rasgo y estrés percibido.

Tabla 1. Comparación de puntajes en las escalas psicológicas, basales contra finales.							
ESCALAS	MEDITACIÓN			CONTROL		CAMBIOS INTERGRUPOS	
		(MEDIA ± D.E.)	P(1)	(MEDIA ± D.E.)	P(1)	P(2)	
ANSIEDAD ESTADO	B	50.25 ± 13.03	0.000	B	37.7 ± 12.26	NS	0.001
	F	36.75 ± 9.37		F	37.65 ± 11.63		
ANSIEDAD RASGO	B	48.7 ± 11.98	0.000	B	38.35 ± 11.6	NS	0.001
	F	38.3 ± 7.91		F	36.95 ± 10.67		
ESTRÉS PERCIBIDO	B	32.75 ± 9.87	0.000	B	23.5 ± 9.2	NS	0.002
	F	23.4 ± 9.18		F	22.1 ± 9		
VULNERABILIDAD AL ESTRES	B	11.1 ± 5.74	0.005	B	7.65 ± 4.65	NS	NS
	F	7.45 ± 7.91		F	6.75 ± 4.62		

En cada grupo (Wilcoxon; 2 colas) y entre los grupos (U-Mann-Whitney; 2 colas).
D.E.: Desviación estándar; B: medición basal; F: medición final. (1) Significancia de la comparación B-F intragrupo. (2) Significancia de la comparación de cambios intergrupos.

Escala de Síntomas Somáticos

En esta escala se observaron cambios significativos en los sistemas: inmunológico, respiratorio, piel y alergias y genitourinario.

Sistema Inmunológico

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo experimental después de la práctica de meditación (9.8 ± 7.15 a 7.7 ± 5.7 ; $p = 0.022$ prueba de Wilcoxon de dos colas) mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (7.65 ± 3.9 a 7.65 ± 3.87 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos, no se observó diferencia significativa (9.8 ± 7.15 para el grupo experimental, 7.65 ± 3.9 para el grupo control; $p = 0.568$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas). Figura 8.

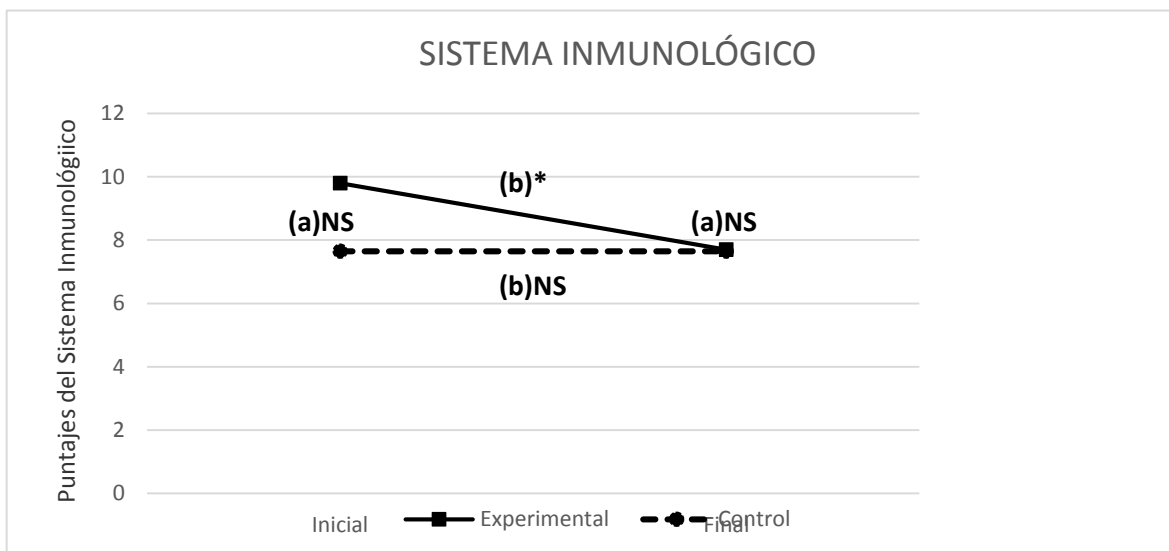


Figura 8. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema inmunológico entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; * $p < 0.05$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-2.1 ± 3.64 para el grupo experimental y -0 ± 3.23 para el grupo control) no se encontró diferencia significativa ($p = 0.06$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas).

Sistema Respiratorio

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo experimental después de la práctica de meditación (9.3 ± 8.19 a 6.9 ± 5.82 ; $p = 0.019$ prueba de Wilcoxon de dos colas) mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (5.05 ± 5.03 a 5 ± 4.41 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos no se observó diferencia significativa (9.3 ± 8.19 para el grupo experimental, 5.05 ± 5.03 para el grupo control; $p = 0.055$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas). Figura 9.

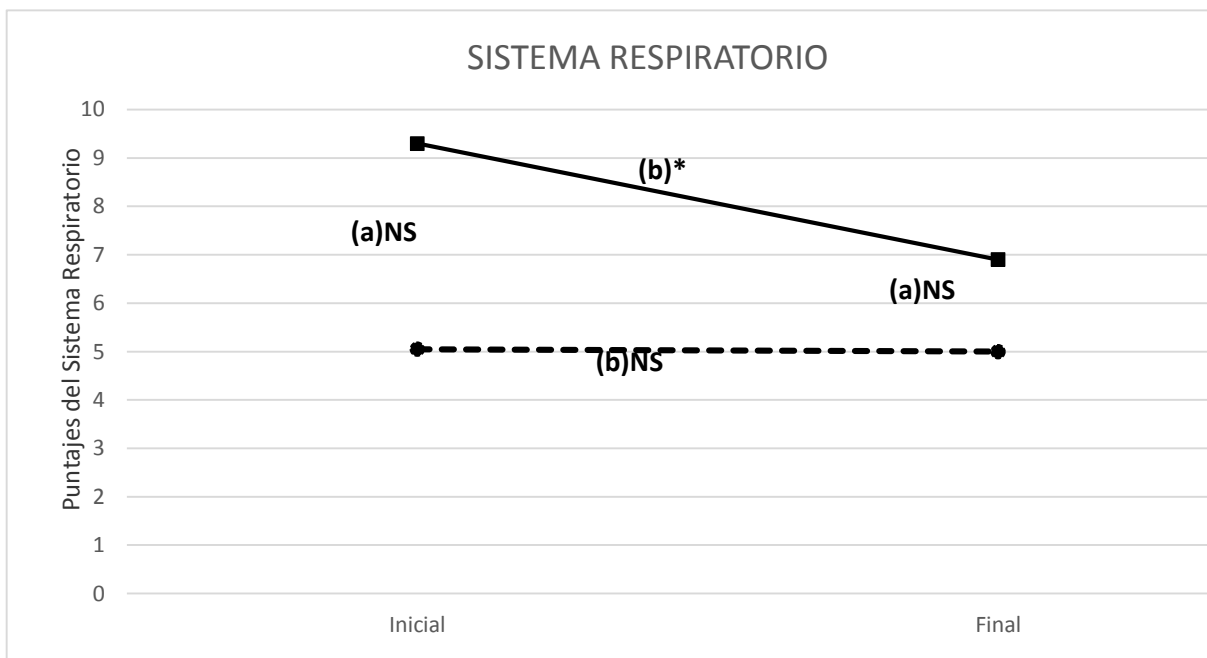


Figura 9. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema respiratorio entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; $*p < 0.05$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-2.4 ± 4.21 para el grupo experimental y -0.05 ± 3.44 para el grupo control) no encontró diferencia significativa ($p = 0.09$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas).

Sistema Piel y Alergias

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo experimental después de la práctica de meditación (9.3 ± 8.05 a 7.35 ± 7.39 ; $p = 0.027$ prueba de Wilcoxon de dos colas) mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (8.1 ± 7.98 a 8.15 ± 7.27 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos no se observó diferencia significativa (9.3 ± 8.05 para el grupo experimental, 8.1 ± 7.98 para el grupo control; $p = 0.597$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas). Figura 10.

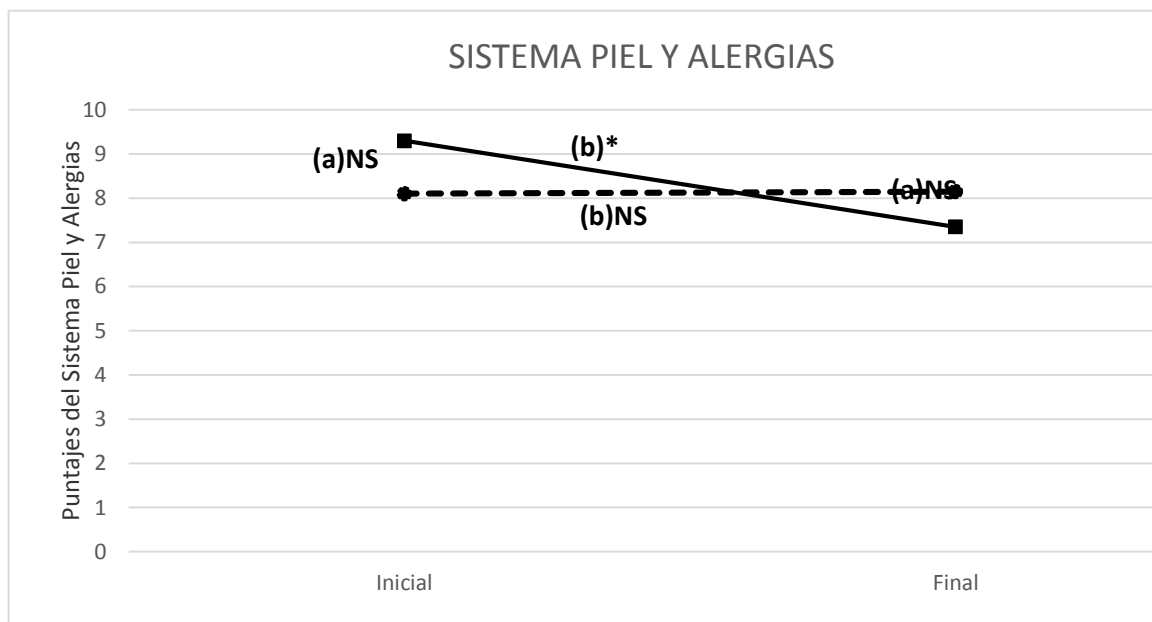
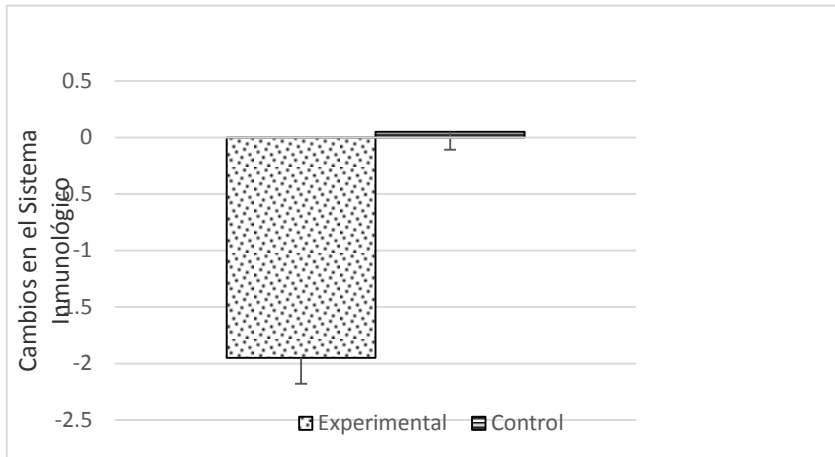


Figura 10. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema piel y alergias entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; * $p < 0.05$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-1.95 ± 4.63 para el grupo experimental y 0.05 ± 3.3 para el grupo control) se encontró una diferencia significativa ($p = 0.044$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas), por lo tanto la disminución es atribuible al entrenamiento de meditación. Figura 11.



*

Figura 11. Comparación de los cambios en la escala de síntomas somáticos en el sistema piel y alergias entre el grupo experimental y grupo control (media * $p < 0.05$, U-Mann-Whitney, 2 colas).

Sistema Genitourinario

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo experimental después de la práctica de meditación (5.6 ± 5.33 a 3.05 ± 3.09 ; $p = 0.005$ prueba de Wilcoxon de dos colas) mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa (3.3 ± 3.09 a 3.25 ± 4.6 ; NS, prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos no se observó diferencia significativa (5.6 ± 5.33 para el grupo experimental, 3.3 ± 3.09 para el grupo control; $p = 0.061$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas). Figura 12.

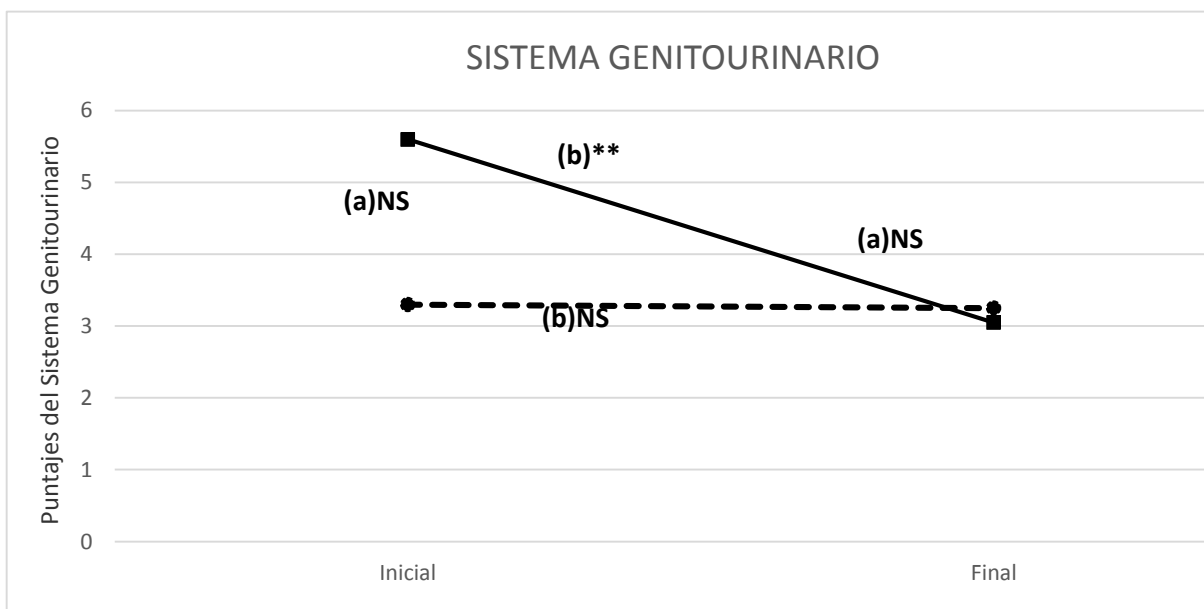
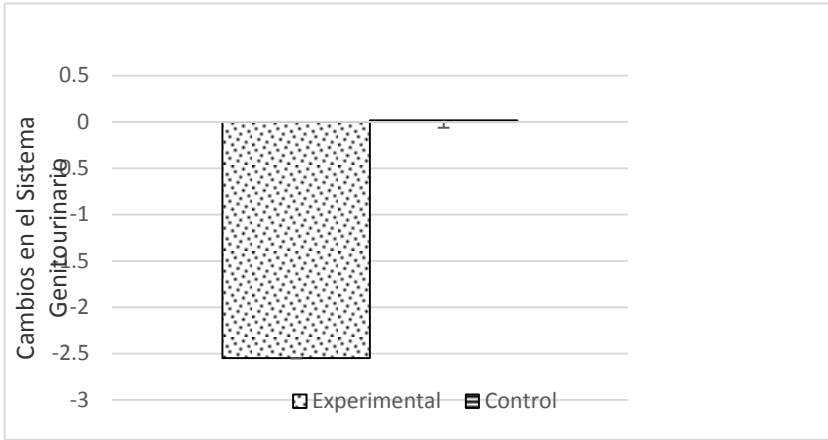


Figura 12. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema Genitourinario entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; ** $p < 0.01$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-2.55 ± 3.38 para el grupo experimental y -0.05 ± 1.7 para el grupo control) se encontró una diferencia significativa ($p = 0.016$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas), por lo tanto la disminución es atribuible al entrenamiento de meditación. Figura 13.



*

Figura 13. Comparación de los cambios en la escala de síntomas somáticos en el sistema piel y alergias entre el grupo experimental y grupo control (media * $p < 0.05$, U-Mann-Whitney, 2 colas).

Sistema Gastrointestinal

Se observó una disminución significativa en el puntaje total del grupo control (10.5 ± 5.89 a 8.4 ± 5.07 ; $p = 0.025$ prueba de Wilcoxon de dos colas) mientras que en el grupo experimental no se observó disminución significativa (13.85 ± 7 a 11.85 ± 6.44 ; $p = 0.073$ prueba de Wilcoxon de dos colas).

En la comparación de los valores basales entre los grupos no se observó diferencia significativa (10.5 ± 5.89 para el grupo control, 13.85 ± 7 para el grupo experimental; $p = 0.126$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas). Figura 14.

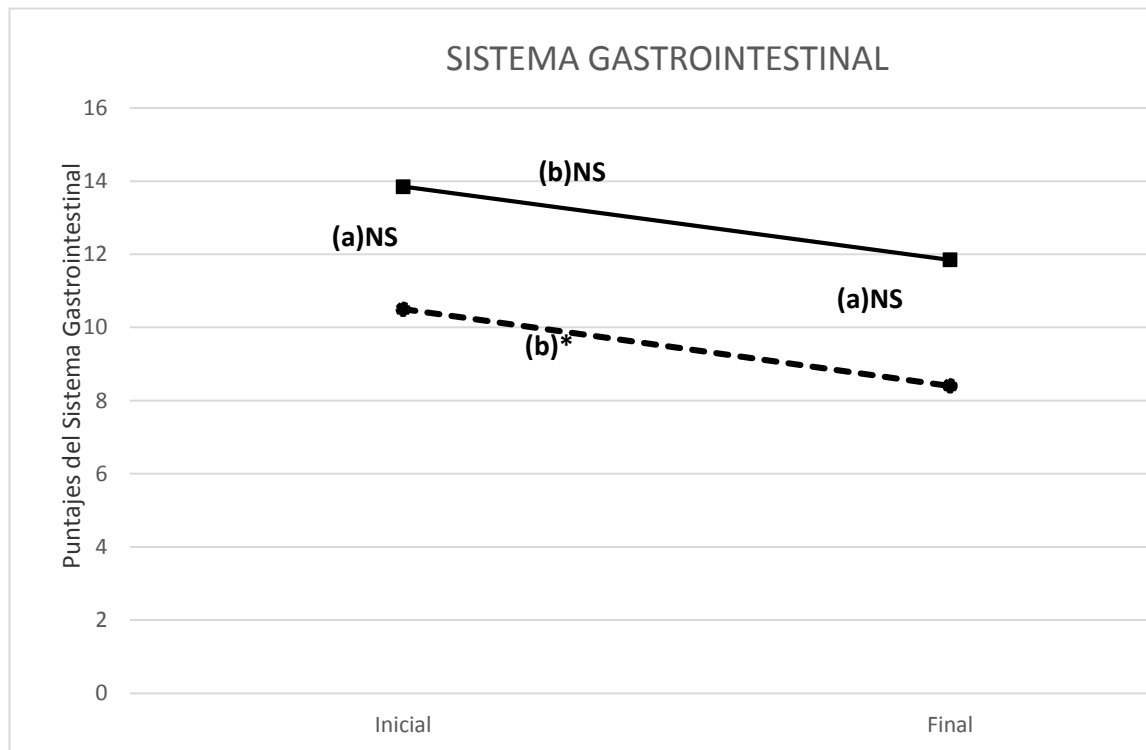


Figura 14. Comparación de los puntajes en la escala de síntomas somáticos en el sistema gastrointestinal entre el grupo experimental y grupo control (media; (a) comparación intergrupos, U-Mann-Whitney; (b) comparación intergrupo, Wilcoxon; * $p < 0.05$, NS no significativo).

Al comparar los cambios observados (-2 ± 4.39 para el grupo experimental y -2.1 ± 4.23 para el grupo control) no se encontró diferencia significativa ($p = 0.654$; prueba de U-Mann-Whitney de dos colas).

En la tabla 2 se resumen los resultados de los sistemas de la escala de síntomas somáticos.

Tabla 2. Comparación de puntajes en las escalas de síntomas somáticos, basales contra finales.							
ESCALA DE SÍNTOMAS SOMÁTICOS	MEDITACIÓN		CONTROL		CAMBIOS INTERGRUPOS		
		(MEDIA \pm D.E.)	P(1)	(MEDIA \pm D.E.)	P(1)	P(2)	
INMUNOLÓGICO	B	9.8 \pm 7.15	0.022	B	7.65 \pm 3.9	NS	NS
	F	7.7 \pm 5.70		F	7.65 \pm 3.87		
CARDIOVASCULAR	B	4.9 \pm 5.11	NS	B	3.05 \pm 3.65	NS	NS
	F	3.9 \pm 3.29		F	2.9 \pm 3.06		
RESPIRATORIO	B	9.3 \pm 8.19	0.019	B	5.05 \pm 5.03	NS	NS
	F	6.9 \pm 5.82		F	5 \pm 4.41		
GASTROINTESTINAL	B	13.85 \pm 7	NS	B	10.5 \pm 5.89	0.025	NS
	F	11.85 \pm 6.44		F	8.4 \pm 5.07		
NEUROSENSORIAL	B	9.3 \pm 6.53	NS	B	5.65 \pm 4.6	NS	NS
	F	8.6 \pm 7.12		F	5.55 \pm 5.19		
MUSCULO-ESQUELETICO	B	12.85 \pm 6.63	NS	B	8.1 \pm 4.43	NS	NS
	F	11.05 \pm 6.69		F	7.8 \pm 4.35		
PIEL Y ALERGIAS	B	9.3 \pm 8.05	0.027	B	8.1 \pm 7.98	NS	0.044
	F	7.35 \pm 7.39		F	8.15 \pm 7.27		
GENITOURINARIO	B	5.6 \pm 5.33	0.005	B	3.3 \pm 4.65	NS	0.016
	F	3.05 \pm 3.09		F	3.25 \pm 4.6		
APARATO REPRODUCTOR FEMENINO	B	6.4 \pm 7.4	NS	B	5.6 \pm 9.95	NS	NS
	F	5.5 \pm 6.58		F	6.25 \pm 8.91		

En cada grupo (Wilcoxon; 2 colas) y entre los grupos (U-Mann-Whitney; 2 colas).
D.E.: Desviación estándar; B: medición basal; F: medición final. (1) Significancia de la comparación B-F intragrupo. (2) Significancia de la comparación de cambios intergrupos.

Evaluación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Al comparar los indicadores de la VFC en las mediciones basales al inicio y al final del entrenamiento de meditación en ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas. Así mismo al comparar los indicadores en las mediciones en el estado de estrés al inicio y al final del entrenamiento de meditación, en ambos grupos no se encontraron diferencias significativas. Se procedió enseguida a la evaluación de las respuestas de estrés, es decir a la comparación del grado de activación autonómica (tanto simpática como parasimpática) al pasar del estado basal al estado de estrés; se evalúan los cambios en los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Al realizar la comparación de las respuestas al estrés antes y después del periodo de práctica de meditación, en el grupo experimental y en el grupo control, se encontraron diferentes patrones en los cambios de los indicadores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

La tabla 3 muestra cambios significativos intragrupo en los indicadores LF/HF, FCprom y LFn para el grupo experimental; asimismo, para el grupo control en los indicadores, Potencia Total, FCprom y LFn, obtenidos en las mediciones antes del entrenamiento de meditación. Al analizar los cambios intergrupos no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los indicadores.

Tabla 3. Evaluación de los indicadores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, valores basales contra valores en la prueba de estrés (respuesta de estrés) antes del entrenamiento de meditación							
INDICADORES	EXPERIMENTAL			CONTROL			CAMBIOS INTERGRUPOS
		MEDIA ± D.E.	P (1)		MEDIA ± D.E.	P(1)	P(2)
SDNN	B-I	55.15 ± 15.88	NS	B-I	57.76 ± 19.95	NS	NS
	E-I	60.54 ± 18.44		E-I	66.95 ± 19.99		
Potencia Total	B-I	1082.18 ± 715.88	NS	B-I	1085.69 ± 757.53	0.03	NS
	E-I	1150.9 ± 626.77		E-I	1434.51 ± 747.73		
PNN50	B-I	0.11 ± 0.08	NS	B-I	0.11 ± 0.09	NS	NS
	E-I	0.09 ± 0.06		E-I	0.09 ± 0.06		
RMSSD	B-I	40.64 ± 16.35	NS	B-I	40.4 ± 20.08	NS	NS
	E-I	36.95 ± 14.08		E-I	38.45 ± 14.11		
LF/HF	B-I	1.48 ± 1.09	0.022	B-I	2.55 ± 3.45	NS	NS
	E-I	1.99 ± 1.21		E-I	3.15 ± 2.05		
FCprom	B-I	79.63 ± 8.44	0.000	B-I	78.69 ± 12.82	0.001	NS
	E-I	89.35 ± 10.1		E-I	86.08 ± 11.71		
LFn	B-I	0.53 ± 0.15	0.012	B-I	0.56 ± 0.22	0.004	NS
	E-I	0.62 ± 0.1		E-I	0.7 ± 0.12		

Intragrupo (Wilcoxon; 2 colas) e intergrupos (U-Mann-Whitney; 2 colas).
D.E.: Desviación estándar; B: medición basal; E: medición de la prueba estrés; I: Antes de la práctica de meditación. (1) Significancia de la comparación B-E intragrupo. (2) Significancia de la comparación de cambios intergrupos.

La tabla 4 muestra cambios significativos intragrupos en los indicadores SDNN, LF/HF, Potencia Total, FCprom y LFn para el grupo experimental; asimismo, para el grupo control en los indicadores RMSSD y FCprom obtenidos en las mediciones después del entrenamiento de meditación. Al analizar los cambios intergrupos no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los indicadores.

Tabla 4. Comparación de indicadores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, valores basales contra valores en la prueba de estrés (respuesta de estrés) después del entrenamiento de meditación							
INDICADORES	EXPERIMENTAL			CONTROL			CAMBIOS INTERGRUPOS
		MEDIA ± D.E.	P (1)		MEDIA ± D.E.	P(1)	P(2)
SDNN	B-F	50.21 ± 14.43	0.037	B-F	64.54 ± 17.19	NS	NS
	E-F	57.62 ± 18.07		E-F	67.01 ± 17.24		
Potencia Total	B-F	845.56 ± 531.15	0.03	B-F	1347.02 ± 815.2	NS	NS
	E-F	1042.15 ± 558.77		E-F	1433.99 ± 800.73		
RMSSD	B-F	33.43 ± 16.1	NS	B-F	38.76 ± 15.12	0.014	NS
	E-F	27.51 ± 10.38		E-F	32.27 ± 12.4		
PNN50	B-F	0.07 ± 0.07	NS	B-F	0.09 ± 0.07	0.05	NS
	E-F	0.04 ± 0.03		E-F	0.06 ± 0.05		
LF/HF	B-F	1.64 ± 1.55	0.008	B-F	2.53 ± 2.38	NS	NS
	E-F	2.93 ± 1.76		E-F	2.79 ± 1.98		
FCprom	B-F	91.77 ± 12.44	0.001	B-F	84.1 ± 13.38	0.000	NS
	E-F	101.26 ± 14.02		E-F	96.61 ± 16.55		
LFn	B-F	0.52 ± 0.19	0.001	B-F	0.6 ± 0.2	NS	NS
	E-F	0.7 ± 0.11		E-F	0.67 ± 0.13		

Intragrupo (Wilcoxon; 2 colas) e intergrupos (U-Mann-Whitney; 2 colas).D.E.: Desviación estándar; B: medición basal; E: medición de la prueba estrés; I: Antes de la práctica de meditación. (1) Significancia de la comparación B-E intragrupo. (2) Significancia de la comparación de cambios intergrupos

Evaluación de citocinas 6 y 10

La comparación de valores absolutos entre los grupos control y experimental, tanto para evaluaciones basales como finales, no arroja resultados significativos (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación entre valores absolutos de concentraciones de IL-6 e IL-10 (media \pm ee) entre los grupo control y experimental				
IL		Experimental (pg/mL)	Control (pg/mL)	P
IL-6	B	0.488 \pm 0.268	0.453 \pm 0.384	NS
	F	0.552 \pm 0.527	0.346 \pm 0.266	NS
IL-10	B	4.094 \pm 1.957	5.282 \pm 2.749	NS
	F	3.739 \pm 2.004	3.892 \pm 3.153	NS

(U-Mann-Whitney; 2 colas). ee: error estándar; B: medición basal; F: medición final; p: significancia de la comparación intergrupo.

La tabla 6 muestra los resultados del análisis de los cambios entre las medidas basales y las finales de cada uno de los grupos, así como de la comparación entre dichos cambios.

Tabla 6. Significancia de los cambios de las concentraciones (media \pm ee) de IL-6 e IL-10.			
	Experimental	Control	Intergrupo
IL-6	0.064 \pm 0.119 (NS)	0.107 \pm 0.074 (NS)	NS
IL-10	-0.355 \pm 0.294 (NS)	-1.390 \pm 0.612 (p = 0.011)	0.013

Evaluación al pasar de la evaluación basal a la evaluación final (Wilcoxon; 2 colas), así como la comparación intergrupala de dichos cambios (U-Mann-Whitney; 2 colas).

En la figura 15 y 16 se muestran los valores de las evaluaciones basales y finales, de las mediciones de las interleucinas 6 y 10. En el grupo control se observó una disminución significativa en los niveles de interleucina 10 mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa.

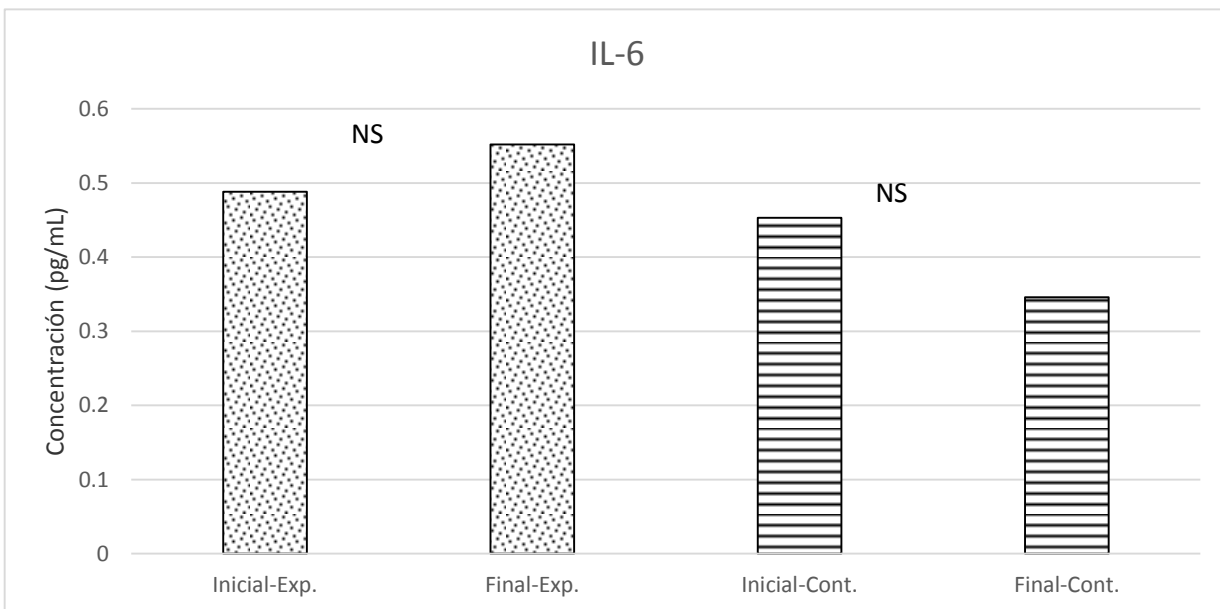


Figura 15. Comparación de las concentraciones de la IL-6 entre el grupo experimental y grupo control (media * $p < 0.05$, Wilcoxon, 2 colas). Exp.: Experimental, Cont.: Control.

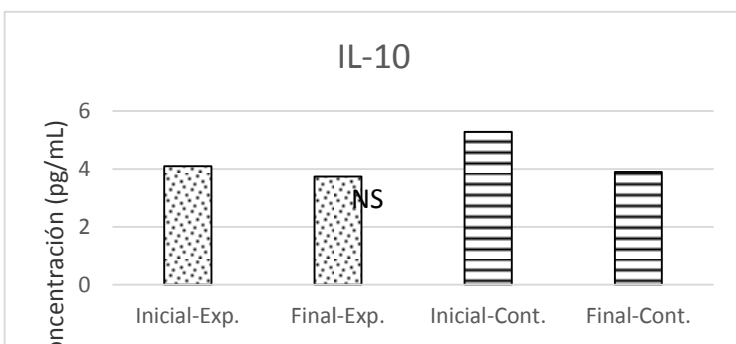


Figura 16. Comparación de las concentraciones de la IL-10 entre el grupo experimental y grupo control (media * $p < 0.05$, Wilcoxon, 2 colas). Exp.: Experimental, Cont.: Control

En la figura 17 y 18 se muestran los cambios en los valores de las evaluaciones basales y finales, de las mediciones de las interleucinas 6 y 10. En el grupo control se observó una disminución significativa en los niveles de interleucina 10 mientras que en el grupo control no se observó diferencia significativa.

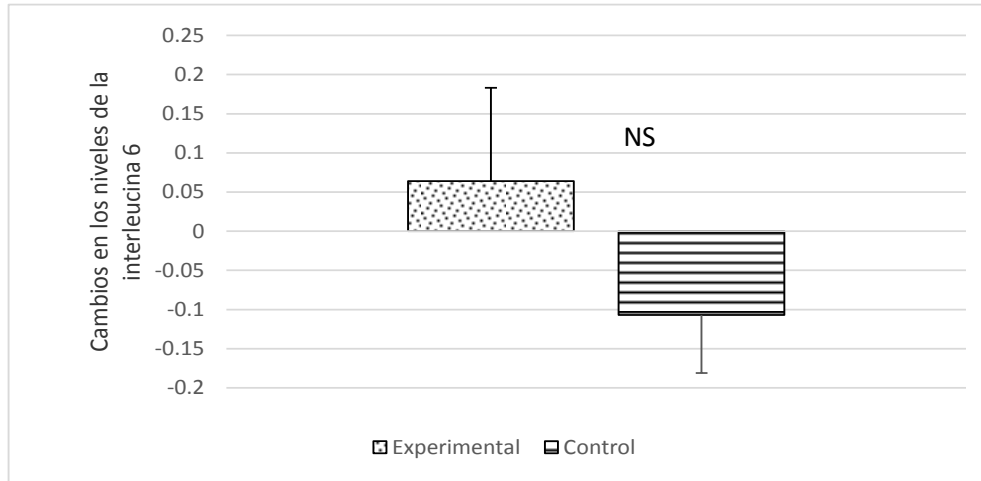


Figura 17. Comparación de los cambios en los niveles de la interleucina 6 entre el grupo experimental y grupo control (media * $p < 0.05$, U-Mann-Whitney, 2 colas).

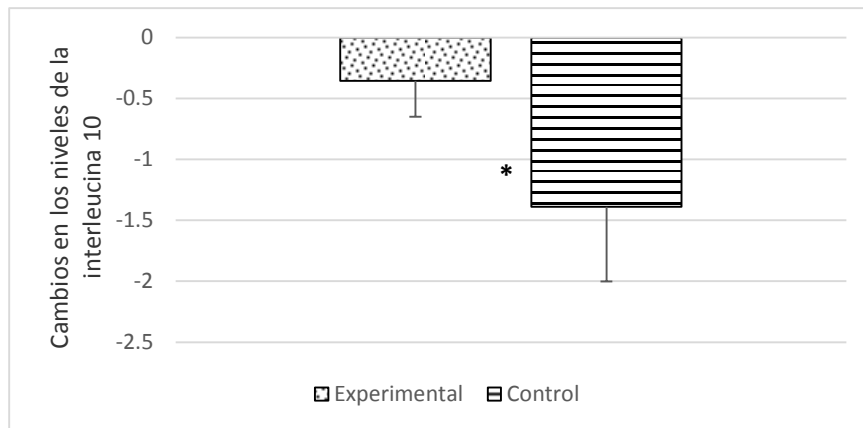


Figura 18. Comparación de los cambios en los niveles de la interleucina 10 entre el grupo experimental y grupo control (media * $p < 0.05$, U-Mann-Whitney, 2 colas).

VIII. DISCUSIÓN

Al inicio del estudio, encontramos a los estudiantes con una gran carga de trabajo y frecuentes cambios en los horarios de sus actividades, lo que afectó directamente la disposición de tiempo para impartir el entrenamiento en meditación al grupo experimental. Debido a lo anterior, para aminorar el problema encontrado, fue necesario formar el grupo experimental con una sola sección, lo que permitiría horarios comunes de entrenamiento, aun cuando el horario fuese flexible. Fue considerado el hecho de que los alumnos, al ingresar a la facultad, son asignados aleatoriamente a las diferentes secciones. La sección para el grupo experimental se seleccionó entre 4 posibles secciones participantes y se eligió aquella en la cual se obtuvieron más respuestas positivas a la invitación a participar en el estudio. El grupo control se formó con la inscripción voluntaria de dos secciones diferentes.

VALORES BASALES

La comparación de los valores basales obtenidos para los grupos control y experimental arrojaron los siguientes resultados:

- Diferencias significativas para variables psicológicas (ansiedad estado, ansiedad rasgo y percepción de estrés), con puntuaciones mayores en el grupo experimental. Estas diferencias posiblemente se deban a la manera como fueron integrados los grupos: una sección completa para el grupo experimental y voluntarios de dos secciones para el grupo control, por los motivos que ya se explicaron. Los estudiantes del grupo experimental presentaron un mayor interés a participar al sentirse mas afectados por estrés, reflejándose en un mayor nivel de estrés y ansiedad. (Herrera-Santi PM. 2008; Scafarelli-Tarabal LM, García-Pérez RC. 2010).

- En síntomas somáticos, solamente en uno de ocho sistemas analizados se presentaron diferencias entre grupos (síntomas musculoesqueléticos).
- En la medida de intensidad de respuesta al estrés se encontraron cambios en frecuencia cardíaca promedio (FCprom) y LFn en ambos grupos, Al realizar las comparaciones intergrupos no se encontraron cambios significativos. Estos resultados indican una respuesta de estrés muy similar en ambos grupos, con un patrón de cambios en los indicadores asociado con incremento de actividad simpática: aumentos de LFn y LF/HF y sin indicios de cambio en actividad parasimpática (pNN50, RMSSD)

COMPARACIÓN DE VALORES FINALES CON VALORES BASALES

Escalas psicológicas

- Ansiedad estado y Ansiedad rasgo.

Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran una disminución en el puntaje de ansiedad estado y ansiedad rasgo en el grupo experimental. Al resultar significativa la diferencia entre los cambios de los grupos control y experimental, este cambio es atribuible a la práctica de meditación.

La meditación se ha asociado con una mayor inhibición por parte de la corteza prefrontal hacia la amígdala que se relaciona con estados de ansiedad (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012; Yhosimura S, *et al.*, 2014; Almeida-Suhett CP, *et al.*, 2014; Coombs TT, *et al.*, 2014). La meditación induce una desactivación talámica que esta asociada con la ansiedad (Zeidan F, *et al.*, 2011; Yhosimura S, *et al.*, 2014).

En la meditación se observa un aumento de la actividad en la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal que se correlaciona con la reducción de la ansiedad (Zeidan F, *et al.*, 2011; Yhosimura S, *et al.*, 2014). En un estudio se encontró que los niveles de afecto negativo se correlaciona con el aumento de volumen de la amígdala y la disminución del espesor de la corteza cingulada

anterior en adultos jóvenes sanos (Coombs TT, *et al.*, 2014). La corteza cingulada anterior se relaciona con el optimismo y positividad, ejerciendo un control inhibitorio sobre la amígdala (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012).

Los resultados de esta investigación confirman que la práctica de meditación puede disminuir el estado de ansiedad. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Nidich SI y colaboradores en el 2006, en un estudio con estudiantes universitarios que practicaron meditación Trascendental durante 12 semanas, reportando una disminución de ansiedad. En otro estudio realizado por Tang YY y colaboradores en el 2007, en estudiantes universitarios chinos que practicaron meditación simplemente integradora durante 5 días, también se reportó disminución de la ansiedad.

Este resultado es importante debido a que la ansiedad es uno de los problemas de salud mental más comúnmente experimentado por los estudiantes universitarios, que puede afectar su rendimiento académico (Davies EB, Morris R, Glazebrook C. 2014). Se ha reportado que los estudiantes de medicina presentan mayores niveles de ansiedad en comparación con la población en general y de compañeros de la misma edad, debido a que la carrera de medicina tiene un gran impacto por la cantidad de información a ser asimilada, por la presión de ser objeto de evaluación constante y por la interacción con pacientes. (Bassols AM, *et al.*, 2014; Saravanann C, Wilks R. 2014).

En México, en la Universidad Autónoma de Hidalgo, se encontró una prevalencia de 94% de ansiedad en estudiantes de medicina, prevalencia elevada en comparación con la encontrada en universidades públicas en otros países (43.7% en Pakistán, 54.5% en Malasia, el 65.5% en Grecia y 69 % en Beirut) (Diaz-Ordoñez M. 2007; SaravanannC, Wilks R. 2014).

En base a los resultados la meditación es una herramienta útil para disminuir la ansiedad.

➤ Percepción al estrés.

Las figuras 5 y 6 muestran una disminución en el puntaje de estrés percibido en el grupo experimental. Al resultar significativa la diferencia entre los

cambios de los grupos control y experimental, este cambio es atribuible a la práctica de meditación.

En la literatura científica encontramos evidencia de los mecanismos fisiológicos que pueden fundamentar este resultado.

La meditación es una técnica de control mental que se ha asociado con una mayor inhibición por parte de la corteza prefrontal hacia la amígdala. La amígdala es un componente clave en el procesamiento de las emociones en el cerebro como el condicionamiento del miedo y la detección de amenazas (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012)

La meditación se ha asociado con el aumento de la actividad de la corteza prefrontal, la cual modula las respuestas autonómicas y neuroendocrinas al estrés. En la corteza prefrontal la activación de la región infralímbica aumenta la actividad de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo mientras que la activación de la región prelímbica disminuye su actividad. La amígdala puede aumentar la actividad del núcleo paraventricular, al ser estimulada por estímulo desagradable. La corteza prefrontal regula la actividad de la amígdala de manera inhibitoria (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012; Lucassen PJ, *et al.*, 2014; Lucassen PJ, *et al.*, 2014).

Otras áreas activadas en la meditación son el hipocampo y la corteza cingulada que disminuyen la actividad del núcleo paraventricular del hipotálamo (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012; Lucassen PJ, *et al.*, 2014; Debarnot U. *et al.*, 2014). La cámara núcleo de la estria terminal es la región que integra y transmite las señales de estas áreas hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo. El PVN presenta una conectividad inhibitoria y excitatoria que modula las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y controla la activación del HHA (Kc P, Dick TE, 2010; Nunn N, *et al.*, 2011; Lucassen PJ, *et al.*, 2014).

La corteza prefrontal, la corteza cingulada y la corteza orbitofrontal se han relacionado con un cambio cognitivo mediante un proceso llamado revaloración cognitiva positiva que es una forma de afrontamiento, un proceso de adaptación por el cual los acontecimientos estresantes son re-interpretados como benignos o beneficiosos. Este proceso se realiza mediante el modo metacognitivo de la plena

atención, un modo en que los pensamientos que se experimentan son percibidos como eventos psicológicos transitorios, más que reflejos de la realidad absoluta. En este proceso se involucra la liberación de la conciencia sobre uno mismo y del mundo. Este proceso cognitivo puede desarrollar una adecuada valoración secundaria a los estímulos percibidos. Esto puede influir en la inhibición de respuestas afectivas automáticas, reducir su intensidad y duración. Estos procesos relacionados con la atención mejoran la detección temprana de posibles factores de estrés y aumentan la probabilidad de un afrontamiento eficaz. Asimismo, la ínsula en conjunto con otras áreas como la corteza somatosensorial secundaria y el lóbulo parietal inferior influyen en las experiencias del momento que son importantes para los procesos de rumiación que influyen en la duración de la respuesta al estrés (Garland E, *et al.*, 2009; Epel E, *et al.*, 2009; Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012).

La meditación fomenta una regulación emocional desarrollando la atención hacia los estímulos positivos y lejos de los estímulos negativos como las preocupaciones, esto influye en una mejor apreciación de actividades agradables y emociones positivas. La meditación busca una mayor claridad, tolerancia y el desarrollo del bienestar (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012).

La meditación fomenta un cambio en la percepción a los estímulos amenazantes. Los resultados del estudio lo reafirman, encontrando una disminución en la percepción al estrés en los estudiantes que fueron sometidos al entrenamiento en meditación en comparación con los estudiantes que no lo fue. Estos resultados se asemejan a los encontrados en la literatura, donde se ha encontrado que la meditación tiende a disminuir el estrés. Bond y colaboradores en 2012 realizaron un estudio con estudiantes de primer y segundo año de la Escuela Universitaria de Medicina de Boston, que practicaron una combinación de ejercicios de respiración, meditación y yoga durante 11 semanas, 3 veces a la semana, reportando que la meditación tendía a disminuir el estrés percibido. Estos resultados son importantes debido a que el estrés es un factor significativo que afecta la tasa de deserción de la carrera de medicina, causada por la pesada carga académica, el estrés de los exámenes frecuentes y la falta de concentración

y relajación (Hettiarachch M, *et al*, 2014; Saravanann C, Wilks R. 2014). En México en la Universidad Autónoma de Hidalgo se encontró una prevalencia 60% de estrés psicológico en estudiantes de medicina, similar a lo de otros países (Malasia 41.9%, Tailandia 61.4% y Riyadh 57%) (Diaz-Ordoñez M. 2007; Ibrahim N, *et al.*, 2013).

➤ Vulnerabilidad al estrés

En la figura 7 se muestra una disminución en el puntaje de vulnerabilidad al estrés en el grupo experimental. Aunque la comparación de los cambios resulta no significativa, estos resultados sugieren que la meditación puede disminuir la vulnerabilidad al estrés al disminuir la percepción de estrés.

Síntomas somáticos

Se discuten los sistemas para los cuales se encontró una disminución significativa de los síntomas somáticos en el grupo experimental, y que al resultar significativos los cambios al compararlos con los del grupo control, es atribuible a la práctica de meditación. Estos sistemas son: genitourinario y piel y alergias (tabla 2). Asimismo, se hace referencia a los sistemas para los cuales se encontró una disminución significativa de síntomas somáticos en el grupo experimental y sin cambios significativos para el grupo control; estos resultados sugieren la utilidad de la práctica de meditación para disminuir los síntomas somáticos, más sin embargo no resultó significativa la comparación de cambios entre los grupos. Estos sistemas son: inmunológico y respiratorio (tabla 2).

➤ Sistema piel y alergias

En las figuras 10 y 11 muestran una disminución en el puntaje el sistema piel y alergias en el grupo experimental. Al resultar significativa la diferencia entre los cambios de los grupos control y experimental, este cambio es atribuible a la práctica de meditación. La meditación promueve la disminución de la percepción

de estrés, esto aminora la respuesta fisiologica mitigando los cambios en el sistema inmune ocasionados por la activación repetida y prolonga del sistema nervioso simpático (noradrenalina) y el sistema endocrino (eje HHA-cortisol), provocando un desequilibrio en el sistema inmune, aumentando la inmunidad humoral a expensas de la inmunidad celular favoreciendo la producción de IgE. El aumento de los niveles de catecolaminas y glucocorticoides suprime la producción de la IL-12 principal inductor de las citocinas de las células T helper 1 favoreciendo un cambio inmunológico de las células T helper 1 (Th1) a T helper 2 (Th2), este cambio puede promover respuestas alérgicas en individuos susceptibles (Kiecolt-Glaser JK, *et al.*, 2009; Lee MR, *et al.*, 2012; Suarez AL, *et al.*, 2012). Esto concuerda con lo encontrado con respecto al sistema inmunológico y el sistema respiratorio (figuras 8 y 9) al encontrar una disminución en el puntaje en estos sistemas en el grupo experimental. Aunque la comparación de los cambios resulta no significativa, estos resultados sugieren que la meditación puede disminuir los síntomas relacionados con el estrés y los sistemas inmunológico y respiratorio.

En la piel el estrés tiene un efecto local mediante la producción de serotonina que promueve respuestas proinflamatorias, como edema, vasodilatación, prurito así como la activación de mastocitos y la liberación de citocinas y proteasas (Suarez AL, *et al.*, 2012). El estrés está relacionado con un amplio espectro de trastornos alérgicos que incluyen la rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, urticaria alérgica y alergias alimentarias (Kiecolt-Glaser JK, *et al.*, 2009).

En la investigación los resultados demuestran efecto de la meditación en la disminución de los síntomas de piel y alergias relacionados con el estrés. En la literatura la meditación sea empleado junto con el tratamiento de asma desde hace mucho tiempo (Wilson AF, *et al.*, 1975). Este resultado es inherente como consecuencia a que el estrés de los exámenes aumenta las respuestas alérgicas a los alérgenos inhalados en los estudiantes universitarios asmáticos (Kiecolt-Glaser JK, *et al.*, 2009).

➤ Sistema genitourinario

En las figuras 12 y 13 muestran una disminución en el puntaje el sistema genitourinario en el grupo experimental. Al resultar significativa la diferencia entre los cambios de los grupos control y experimental, este cambio es atribuible a la práctica de meditación. La meditación promueve la disminución de la respuesta fisiologica del estrés, reduciendo sus efectos negativos en los diferentes tejidos y organos. En relación al sistema genitourinario se ha encontrado que el estrés desempeña un papel en la exacerbación y en el desarrollo de trastornos funcionales del tracto urinario inferior, tales como vejiga hiperactiva, síndrome de vejiga dolorosa y cistitis intersticial (Black LV, *et al.*, 2009; Smith AL, *et al.*, 2011; Peng HY, *et al.*, 2012). En un estudio en ratas se encontró que los glucocorticoides fomentan la perturbación de la vejiga mediante la activación la proteínas quinasa ribosomal RSK2 (Peng HY, *et al.*, 2012). Se han reportado algunas anormalidades de la vejiga tales como ulceración epitelial, la proliferación de células cebadas, y el deterioro de las uniones comunicantes en los modelos de estrés. En un estudio en animales sometidos a estrés mostraron un comportamiento similar a los seres humanos con trastornos funcionales del tracto urinario inferior, presentado casi el doble de la frecuencia de micción y casi la mitad del intervalo de micción. También se encontró en el tejido de la vejiga alteraciones de infiltraciones de mastocitos y angiogénesis en las vejigas de los animales sometidos estrés (Smith AL, *et al.*, 2011).

Los resultados demuestran disminución en los síntomas genitourinarios relacionados con el estrés.

Variabilidad de la frecuencia cardiaca

En la tabla 3, que muestra la significancia de los cambios en los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca al pasar de evaluaciones basales a la prueba de estrés antes del periodo de entrenamiento en meditación, se observa:

- Un incremento significativo de la frecuencia cardiaca promedio en ambos grupos, que es típico en las respuestas de estrés y puede estar asociado con un incremento de la actividad simpática o un decremento de la actividad parasimpática.
- Un incremento significativo en LFn para ambos grupos, así como un incremento significativo de LF/HF para el grupo experimental y un incremento cercano a la significancia para el grupo control ($p = 0.079$, no anotado en la tabla). Cambios asociados con una mayor actividad del sistema simpático.
- Sin cambios significativos en pNN50 y RMSSD, en ambos grupos. Este resultado refleja una actividad parasimpática sin cambios significativos.

Considerando que se encuentran patrones similares de cambio en ambos grupos, al proceder al análisis de cambios como un solo grupo ($n=40$), se obtienen incrementos significativos en la frecuencia cardiaca promedio ($p=0.000$), en LFn ($p=0.000$) y en LF/HF ($p=0.004$); sin cambios significativos para pNN50 y RMSSD (análisis no mostrado en los resultados). Estos resultados confirman un patrón de respuesta al estrés similar en ambos grupos: incremento en actividad simpática, sin cambios en actividad parasimpática.

En la tabla 4, que muestra la significancia de los cambios en los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca al pasar de evaluaciones basales a la prueba de estrés después del periodo de entrenamiento en meditación, se observa:

- Un incremento significativo de la frecuencia cardiaca promedio en ambos grupos, que es típico en las respuestas de estrés y puede estar asociado con un incremento de la actividad simpática o un decremento de la actividad parasimpática.
- Un incremento significativo en LFn y LF/HF para el grupo experimental, sin cambios significativos en estos indicadores para el grupo control. Este resultado se asocia con activación simpática del grupo experimental, más no para el control.

- Una disminución significativa en pNN50 y RMSSD para el grupo control, sin cambios significativos en estos indicadores para el grupo experimental. Este resultado se asocia con una disminución de activación parasimpática del grupo control, más no para el experimental.

Estos resultados indican un diferente mecanismo de respuesta al estrés en los grupos experimental y control: aumento de actividad simpática en el grupo experimental.

Para el análisis, es de considerar que la prueba de estrés fue diferente antes y después del periodo de entrenamiento. La prueba inicial consistió en realización mental de operaciones aritméticas, recurso ampliamente utilizado en estudios psicológicos (Moya-Albiol L, Salvador A. 2001; Arias-Gallegos WL. 2012), y para la cuál se obtuvo evidencia de un incremento en la actividad simpática, como antes se analizó. Por otra parte, es de considerarse que la segunda prueba de estrés representó una mayor carga, ya que consistió en responder preguntas relacionadas con la evaluación de una materia curricular. Fue bajo una carga mayor de estrés donde los grupos presentaron un diferente patrón de respuesta autonómica.

Dilucidar cuál de los patrones resulta más saludable, desde un enfoque neurofisiológico, seguramente requiere de posteriores estudios. Sin embargo, tenemos un indicador indirecto para adelantar una respuesta a esta pregunta, ya que generalmente se asocia una mayor variabilidad de la frecuencia cardiaca (total) con un estado más saludable del organismo (Vanderlei LC, *et al.*, 2009; Cheema BS, *et al.*, 2011). Los indicadores asociados con la variabilidad total de la frecuencia cardiaca son SDNN y POTENCIA; si observamos la tabla 4, en el grupo experimental se presenta un incremento significativo en ambos indicadores, mientras que en el grupo control el cambio no resulta significativo.

Bajo la perspectiva de lo discutido en el párrafo anterior, podríamos concluir que el grupo sometido a entrenamiento de meditación presenta una respuesta al estrés más saludable que el grupo control. Esto indica un mayor control parasimpático y neuronal, así mismo, liberación de emociones negativas que

pueden causar un aumento de la actividad de sistema nervioso simpático (Garland E, *et al.*, 2009; Cheema BS, *et al.*, 2011). Este resultado fue similar al reportado en un estudio realizado por Kemper en el 2011, en sujetos sanos que practicaron la comunicación compasiva no verbal, reportaron un aumento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

En la meditación se activa la CPF que regula a la actividad del núcleo paracentricular (PVN). La actividad de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular se reduce por la liberación de glutamato inducida por la liberación de endocannabinoides (Herman JP, *et al.*, 2012). Así mismo, la corteza prefrontal regula la actividad de la amígdala, cuya activación aumenta la actividad del PVN y la actividad del sistema simpático (Roberts-Wolfe D, *et al.*, 2012; Lucassen PJ, *et al.*, 2014). El PVN presenta una conectividad inhibitoria y excitatoria que modula las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (Kc P, Dick TE, 2010; Nunn N, *et al.*, 2011). Además está implicado en el control neuronal del sistema cardiovascular, sus proyecciones descendentes inervan los núcleos motor del vago y ambiguo de tronco cerebral. Estos núcleos se conectan con el núcleo del tracto solitario que presenta un control autónomo mediante los ganglios estrellados y el nervio vago que inervan el nodo auricular del corazón (Kc P, Dick TE, 2010; LLewellyn T, *et al.*, 2011; Thayer JF, *et al.*, 2012).

Durante la meditación también se activa el hipocampo que mediante la estimulación eléctrica reduce los niveles de glucocorticoides que disminuyen la actividad del eje HHA (Herman JP, *et al.*, 2012).

Interleucinas 6 y 10

No se observaron cambios significativos para las concentraciones de IL-6, ni entre los valores absolutos de los grupos antes o después del periodo de meditación, ni en los cambios intrasujetos de cada grupo (Figuras 15 y 17). Diversos factores pueden influir en las mediciones como la presencia una respuesta inflamatoria, la obesidad, el ejercicio e incluso factores relacionados con la práctica como el tiempo y la voluntad para realizar la meditación. Esto se

confirmando en estudios realizados por Pace 2006 y 2008 en jóvenes sanos que practicaron meditación de la compasión, encontraron que el tiempo de práctica y la voluntad para practicar influye en las mediciones de la interleucina 6 (Pedersen BK. 2000; Guerre-Millo M. 2004; Pace TW, et al., 2009, 2010; Muñoz A, Costa M. 2013).

Las concentraciones de IL-10 se mantuvieron sin cambios significativos en los estudiantes que practicaron meditación. Por otra parte, en los estudiantes del grupo control se observa una disminución significativa en las concentraciones de IL-10 (Figuras 16 y 18). Esto puede deberse a factores como una reacción antiinflamatoria o incluso estados depresivos que provocan disminución de los niveles plasmáticos de la IL-10, la cual puede afectar el HHA provocando una resistencia a los glucocorticoides. La ansiedad así como la conducta agresiva se han relacionado con bajos niveles de la IL-10 (Provencal N, et al., 2013; Voorhes JL, et al., 2013).

La IL-10 es un regulador clave del sistema inmune, limita la respuesta inflamatoria que de no ser controlada puede causar daño a los tejidos. Además, la IL-10 es esencial para la homeostasis del sistema inmune, en especial en el tracto gastrointestinal. En estudios con animales se ha encontrado que niveles deficientes de la IL-10 aumentan la susceptibilidad al desarrollo de colitis debido a las respuestas inmunes aberrantes a las bacterias comensales. Durante las infecciones agudas, el bloqueo de la señalización de la IL-10 puede dar lugar a una patología más grave o incluso la muerte del huésped (Sanjabi S, et al., 2010). Los niveles de la IL-10 se incrementan durante el estrés como una respuesta a la estimulación de la adrenalina y los glucocorticoides (Elenkov IJ, et al., 1996; Kim BJ, Jones HP. 2010; Ng SS, et al., 2013).

Los resultados de esta investigación concuerdan con lo reportado en un estudio realizado por Bruenahi y colaboradores en el 2013 en pacientes con estrés crónico que recibieron una psicoterapia reportaron disminución del estrés percibido, aumento en la calidad de vida, sin embargo, no encontraron cambios en los niveles de citocinas.

La meditación puede disminuir la percepción del estrés, disminuyendo la liberación de catecolaminas y de glucocorticoides. Las catecolaminas mediante la estimulación de los receptores β -adrenergicos estimulan la secreción de IL-6. La secreción de la IL-10 es estimulada por los glucocorticoides y las catecolaminas (Salicrú AN, et al., 2007; Moreno-Smith M, *et al.*, 2010; Chen C, *et al.*, 2011).

La mayoría de los estudiantes se encontraron dentro de los valores normales de las citocinas (IL-6 0-5 pg/ml y IL-10 0-10 pg/ml) (Herrán A, et al., 2000; Martin L, et al., 2003). Dos de los estudiantes presentaron niveles superiores a los normales. Esto pudo deberse a la influencia de factores que pueden aumentar los niveles de la interleucina 6 como el ejercicio, la obesidad y la inflamación (Pedersen BK. 2000; Guerre-Millo M. 2004; Muñoz A, Costa M. 2013). Los niveles de la interleucina 10 se pueden incrementar en respuesta a una inflamación (Arslan N, et al., 2010).

IX. CONCLUSIONES

El entrenamiento en meditación shamata de los alumnos de primer ingreso a la Facultad de Ciencias médicas y biológicas:

- Disminuye la ansiedad (estado y rasgo), el estrés percibido y los síntomas somáticos asociados al estrés de los sistemas genitourinario, piel y alergias; los resultados también sugieren una disminución en la escala de vulnerabilidad al estrés y de los síntomas somáticos asociados a los sistemas inmunológico y respiratorio.
- Fomenta el incremento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y favorece la actividad parasimpática, en respuesta al estrés.
- Es una técnica que puede ser de gran utilidad en la formación y desempeño profesional del médico.

En esta investigación se confirman la utilidad de la práctica de meditación en atención sostenida (shamata) como medida de afrontamiento del estrés y ansiedad.

X. PERSPECTIVAS

Una importante perspectiva es ofrecer el entrenamiento a los estudiantes de medicina, por los beneficios que puede aportarles a lo largo de su formación y desarrollo profesional, así como para corroborar resultados y evaluar nuevos parámetros.

Para complementar este estudio sería adecuado evaluar el efecto de la meditación en relación al género.

Evaluar el efecto de la meditación sobre el rendimiento académico de los estudiantes de medicina.

Evaluar el efecto de meditación sobre la personalidad de los estudiantes, ya que sea encontrado que los factores de personalidad contribuyen al deterioro de la salud mental.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. (2003). Propiedades generales de las respuestas inmunitarias. En AK. Abbas, AH. Lichtman. JS. Pober. *Inmunología Celular y Molecular*. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. 4 ed. España. p. 3-10.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. (2003). Citocinas. En AK. Abbas, AH. Lichtman. JS. Pober. *Inmunología Celular y Molecular*. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. 4 ed. España. p. 243-279.
3. Aguado-Matín JI, Bátiz-Cano A, Quintana-Perez S. (2013). El estrés en personal sanitario hospitalario estado actual. *Medicin y Seguridad del Trabajo*.59(231):259-275.
4. Almeida-Suhett CP, Prayer EM, Pidoplichko V, Figueiredo TH, Marini AM, Li Z, Eiden LE, Brayo MF. (2014). Reduced GABAergic Inhibition in the Basolateral Amygdala and the Development of Anxiety-like Behaviors after Mild Traumatic Brain Injury. *Plos One*. 9(7):e102627.1-13
5. Amihai I, Kozhevnikov M. (2014). Arousal vs. Relaxation: A Comparison of the Neurophysiological and Cognitive Correlates of Vajrayana and Theravada. *Meditative Practices*. 9(7): e102990.
6. Arias AJ, Steinberg K, Banga A, Trestman RL. (2006). Systematic review of the efficacy of meditation techniques as treatments for medical illness. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 12(8):817-832.
7. Arias-Gallegos WL. (2012). Estrés laboral en trabajadores desde el enfoque de los sucesos vitales. *Revista Cubana de Salud Pública*. 38(4):525-535.
8. Arslan N, Erdurand B, Aydin A. (2010). Hormones and Cytokines in Childhood Obesity. *Indian Pediatrics*. 47:1-11.
9. Bassols AM, Okabayashi LS, daSilva AB, Carneiro BB, Feijó F, Guimaraes GC, Cortes GN, Rohde LA, Eizirik CL. (2014). First- and last-year medical students: is there a difference in the prevalence and intensity of anxiety and depressive symptoms? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 0(0):1-8.
10. Benson H. (1975). The relaxation response. New York, U.S.A. Hyper Collins. p. 240.
11. Besedovsky L, Lange T, Born J. (2012). Sleep and immune function. *Pflügers Archive*. 463(1):121-137.
12. Black DS, Milam J, Sussman S. (2009). Sitting-Meditation interventions among youth: a review of treatment efficacy. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*. 124(3):532-541.
13. Black LV, Ness TJ, Robbins MT. (2009). Effects of Oxytocin and Prolactin on Stress-Induced Bladder Hypersensitivity in Female Rats. *Journal of Pain*. 10(10):1065-1072.
14. Bond AR, Mason HF, Lemaster CM, Shaw SE, Mullin CS, Holick EA, Saper RB. (2013). Embodied health: the effects of a mind-body course for medical students. *Medical Education Online*. 18:1-8.
15. Brajenovic-Milic B, Dorcic TM, Kuljanic K, Petrovic O. (2010). Stress and Anxiety in Relation to Amniocentesis: Do Women Who Perceive Their

- Partners To Be More Involved In Pregnancy Feel Less Stressed and Anxious?. *Croatian Medical Journal*. 51(2):137-143.
16. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang YY, Weber J, Kober H. (2011). Meditation experience is associated with difference in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 108(50):20254-20259.
 17. Bruenahi CA, Arck PC, Linde M. (2013). Limitation of pro and anti-inflammatory cytokine analysis to discriminate biological stress effects in patients suffering from chronic psychological distress. *Nordic Journal of Psychiatry*. 67(3):191-196.
 18. Brydon L, O'Donnell K, Wright CE, Wawrzyniak AJ, Wardle J, Steptoe A, (2008). Circulating leptin and stress-induced cardiovascular activity in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 16(12):2642-2647.
 19. Campagne DM. (2004). Teoría fisiológica de la meditación. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*. p.1-16.
 20. Carinci AJ, Christo PJ. (2009). Physician impairment is recovery feasible?. *Pain Physician*. 12(3):487-491.
 21. Carney RM, Freedland KE. (2009). Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 76 (suppl 2):513-517.
 22. Cheema BS, Marshall PW, Chang D, Colagiuri B, Machliss B. (2011). Effect of an office worksite-based yoga program on heart rate variability: A randomized controlled trial. *BioMed Central Public Health*. 11(578):1-5.
 23. Chen C, Jianhai D, Feng W, Song Y, Zhizhen L, Xu M, Li Z, Zhang Y. (2012). B-Adrenergic receptors stimulate interleukin-6 production through Epac-dependent activation of PkC δ /p38 MAPK signaling in neonatal mouse cardiac fibroblasts. *British Journal of Pharmacology*. 166(2):676-688.
 24. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 109(16):5995-5999.
 25. Conti B, Tabarean I, Andrei C, y Bartfai T. (2004). Cytokines and fever. *Frontiers in Bioscience*. 9:1433-1449.
 26. Coombs G, Loggia ML, Greve DN, Holt DJ. (2014). Amigdala Perfusion is predicted by Its Functional Connectivity with the Ventromedial Prefrontal Cortex and Negative Affect. *Plos One*. 9(5):e97466.
 27. Davies EB, Morris R, Glazebrook C. (2014). Computer-Delivered and Web-Based Interventions to Improve Depression, Anxiety and Psychological Well-Being of University Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 16(5):e130.
 28. DeBarmot U, Sperduti M, Rienzo FD, Guillot A. (2014). Experts bodies, experts minds. How physical and mental training shape the brain. *Frontiers in Human Neuroscience*. 8(280):1-17.
 29. DeRijk R, Michelson D, Karp B, Petrides J, Galliven E, Deuster P, Paciotti G, Gold PW, Stemberg EM. (1997). Exercise and Circadian Rhythm.

- Induced Variations in plasma cortisol Differentially Regulate Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) Production in Humans: High Sensitivity of TNF- α and Resistance of IL-6. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 82(7):2182-2191.
30. Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96(3):1059-1064.
 31. Díaz-Ordoñez M, Bautista-Cerecedo R. (2007). Prevalencia del Síndrome del intestino irritable en estudiantes de Medicina de la Universidad de Hidalgo, México. Tesis. p. 1-64.
 32. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP, (1996). Modulatory effects of glucocorticoids and catecholaminas on human interleukin-12 and interleukin-10, production: Clinical implications. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 108(5): 374-381.
 33. Ellsworth-Bowers ER, Corwin EJ. (2012). Nutrition and the psychoneuroimmunology of postpartum depresión. *Nutrition Research Reviews*. 25(1):180-192.
 34. Epel E, Daubermier J, Moskowitz JT, Folkman S, Blackburn E. (2009). Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness and telomeres. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1172:34-53.
 35. European Society of Cardiology and the North America Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability. Standards of measure, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal*. 17:354-381.
 36. Flores-Lázaro JC. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 8(1):47-58.
 37. Gao J. (2013). Correlation between anxiety-depresión status and cytokine in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Experimental and therapeutic Medicine*. 6:93-96.
 38. García-Bueno B, Leza JC. (2008). Mecanismos inflamatorios antiinflamatorios en el cerebro tras la exposición a estrés. *Revista de Neurología*. 46(11):675-683).
 39. García-Campayo J, Navarro-Gil M, Andrés E, Montero-Marín J, López-Artal L, Piva-Demarzo MM. (2014). Health and Quality of Life Outcomes. 12(4):1-9.
 40. Garland E, Gaylord S, Park J. (2009). The Role of mindfulness in positive reappraisal *Explore NY*. 5(1):37- 44.
 41. Goldstein DS. Adrenal responses to stress. (2010). *Cellular and Molecular Neurobiology*. 30(8):1433-1440.
 42. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. (2004). Mindfulness-based stress reduction and health benefits a meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 57(1):34-43.
 43. Guerre-Millo M. (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes and Metabolism*. 30(1):1262-3636.

44. Guyton AC, Hall JE. (2009). Endocrinología y reproducción. En AC. Guyton, JE. Hall. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Elsevier. 10 ed. España. p. 950-956.
45. Guyton AC, Hall JE. (2001). El Ojo: III. Neurofisiología central de la visión. En AC. Guyton, JE. Hall. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 10 ed. México. p. 716-717.
46. Guyton AC, Hall JE. (2001). El Sistema Nervioso Autónomo y la Médula Suprarrenal. En AC. Guyton, JE. Hall. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 10 ed. México. p. 841-846.
47. Guyton AC, Hall JE. (2001). Introducción a la endocrinología. En AC. Guyton, JE. Hall. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 10 ed. México. p. 1005-1006.
48. Guyton AC, Hall JE. (2001). Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo. En AC. Guyton, JE. Hall. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 10 ed. México. p. 1017-1018.
49. Hayes SC, Wilson KG. Mindfulness: method and process. (2003). *Clinical Psychology: Science and Practice*. 10:161-165.
50. Haynes BF, Soderberg KA, Fauci AS. (2008). Introducción al sistema inmunitario. En BF. Haynes, KA. Soderberg, AS. Fauci. *Medicina Interna*. p. 2019.
51. Herman JP, McKlveen JM, Solomon MB, Carvalho-Netto E, Myers B. (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 45(4):292-298.
52. Herrán A, García-Urzuola MT, Vázquez-Barquero JL, Amdo JA. Niveles de Interleucina 10 en pacientes con depresión y esquizofrenia. Conferencias.
53. Herrera-Santi PM. (2008). El estrés familiar, su tratamiento en la psicología. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 24(3):1-8.
54. Hettiarachchi M, Fonseka CL, Gunasekara P, Jayasinghe P, Maduranga D. (2014). How does the quality of life and the underlying biochemical indicators correlate with the performance in academic examinations in a group of medical students of Sri Lanka?. *Medical Education Online*. 19:1-6.
55. Hinterberger T, Schmidt S, Kamei T, Walach H. (2014). Decreased electrophysiological activity represents the conscious state of emptiness in meditation. *Frontiers in Psychology*. 5(99):1-14.
56. Ho RC, Neo LF, Chua AN, Cheak AA, Mak A. (2010). Research on psychoneuroimmunology: does stress influence immunity and cause coronary artery disease. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 39(3):191-196.
57. Hyman SA, Michaels DR, Berry JM, Schilderout JS, Mercaldo ND, Weinger MB. (2011). Risk of burnout in perioperative clinicians: a survey study and literature review. *Anesthesiology*. 114(1):194-204.
58. Ibrahim N, AL-Kharboush D, EL-Khatib L, AL-Habib A, Asali D. (2013). Prevalence and Predictors of Anxiety and Depression among Female Medical Students in King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia. *Iranian Journal of Public Health*. 42(7):726-736.

59. Jimenez de la J. JP. (2005). Estrategias de los médicos para hacer frente a la crisis de la profesión. *Revista Médica de Chile*. 133(6):707-712.
60. Kc P, Dick TE. (2010). Modulation of cardiorespiratory function mediated by the paraventricular nucleus. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 174(1-2):55-64.
61. Kemper KJ, Shaltout HA. (2011). Non-verbal communication of compasión: measuring psychophysiological effects. *Complementary and Alternative Medicine*. 11:132.
62. Kiecolt-Glasser JK, Peacher KJ, MacCollum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100(15):9091-9095.
63. Kiecolt-Glasser JK, Heffner KL, Glaser R, Malarkey WB, Porter K, Atkinson C, Laskowski B, Lemeshow S, Marshall GD. (2009). How Stress and Anxiety Can Alter Immediate and Late Phase Skin Test Responses in Allergic Rhinitis. *Psychoneuroendocrinology*. 34(5):1-18.
64. Kim BJ, Jones HP. (2010). Epinephrine-primed murine bone marrow-derived dendritic cells facilitate production of IL-17 A and IL-4 but not IFN- γ by CD4 + T cells. *Brain Behavior and Immunity*. 24(7):1126-1136.
65. Leahy RL. Introduction: Fundamentals of cognitive therapy. (2000). En: RL Leahy. *Practicing cognitive therapy: A guide to interventions*. Jason Aronson Publishing. p. 1-11.
66. Lee MR, Son BS, Park YR, Kim HM, Moon JY, Lee YJ, Kim YB. (2012). The Relationship Between Psychosocial, Stress and Allergic Disease Among Children and Adolescents in Gwangyang Bay, Korea. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*. 45(6):374-380.
67. Llewellyn T, Zheng H, Liu X, Patel KP. (2011). Median preoptic nucleus and subfornical organ drive signal sympathetic nerve activity via a glutamatergic mechanism within the paraventricular nucleus. *Regulatory Integrate and Comparative Physiology*. 302(4):R424-R432.
68. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowsk G, Swaab DF, Czeh B. (2014). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathology*. 27:109-135.
69. Lutz A, Dunne JD, Davidson RJ. (2007). Meditation and the Neuroscience of Consciousness: An Introduction. En: Zelazo P, Moscovitch M., Thompson E. editors. *Cambridge Handbook of Consciousness*. Cambridge University Press. p.497-550.
70. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, Davidson RJ. (2008). Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*. 12:163-169.
71. Marshall GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Moris GJ. (1998). Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain, Behavior and Immunity*. 12(4):297-307.
72. Marshall GD. (2011). The Adverse effects of Psychological Stress on immunoregulatory Balance. Applications to Human Inflammatory Diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 3(1):133-140.

73. Marti L, Benito N, Gatell Artigall JM, Filella X, Marín JL, Moreno Camacho A, Sanchez M. (2003). Valor de las citocinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Medición Clínica*. 121(10):361-366.
74. Melloni M, Sedeño L, Couto B, Reynoso M, Gelormini C, Sigman M, Manes F, Ibañez A. (2013). Preliminary evidence about the effects of meditation on interoceptive. *Behavioral and Brain Functions*. 9:47.
75. Moreno-Smith M, Lutgendorf SK, Sood AK. (2010). Impact of Stress on cancer metastasis. *Future Oncology*. 6(12):1863-1881.
76. Mosser DM, Zhang X. (2008). Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunological Reviews*. 226(1):205-218.
77. Moya-Albiol L, Salvador A. (2001). Empleo de estresores psicológicos de laboratorio en el estudio de la respuesta psicofisiológica al estrés. *Anales de psicología*. 17(1):68-81.
78. Muñoz A, Costa M. (2013). Nutritionally Mediated Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013:1-11.
79. Neylan TC. (1998). Hans Selye and the Field of Stress Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 10(2):230.
80. Ng SS, Li A, Pavlakis GN, Ozato K, Kino T. (2013). Viral Infection increases glucocorticoid-induced interleukin-10 production through-ERK-mediated phosphorylation of the glucocorticoid receptor in dendritic cells: potential clinical implications. *Plos One*. 8(5):eb3587.
81. Si, Rainforth MV, Haaga DAF, Hagelin J, Salerno JW, Travis F, Tanner M, Gaylord-king C, Grosswald S, Schneider RH. (2009). A Randomized Controlled Trial on Effects on the Transcendental Meditation Program on Blood Pressure, Psychological Distress, and Coping in Young Adults. *American Journal of Hypertension*. 22(12):1326-1331.
82. Nunn N, Womack M, Dart C, Berret-Jolley R. (2011). Function and Pharmacology of Spinally-Projecting Sympathetic Pre-Autonomic Neurons in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus: Current Neuropharmacology. 9:262-277.
83. Pace TWW, Negi LT, Adame DD, Cole SP, Sivilli TI, Brown TD, Issa MJ. (2009). Effect of Compassion Meditation on Neuroendocrine, Innate Immune and Behavioral Responses to Psychosocial Stress. *Psychoneuroendocrinology*. 34(1):87-98.
84. Pace TWW, Negi LT, Sivilli TI, Issa MJ, Cole SP, Adame DD, Raison CL. (2010). Innate immune, neuroendocrine and behavioral responses to psychosocial stress do not predict subsequent compassion meditation practice time. *Psychoneuroendocrinology*. 35(2):310-315.
85. Papaioannou VE, Verkerk AO, Amin AS, Bakker JMT. (2013). Intracardiac Origin of Heart Rate Variability, Pacemaker Funny Current and their Possible Association with Critical Illness. *Current Cardiology Reviews*. 9(1):82-96.
86. Pendersen BK. (2000). Exercise and Cytokines. *Immunology and Cell Biology*. 78:532-535.

87. Peng HY, Hsieh MC, Lai CY, Chen GD, Huang YP, Lin LB. (2012). Glucocorticoid mediates water avoidance stress-sensitized colon-bladder cross-talk via RSK2/PSD-95/NR2B in rats. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 303(9):E1094-1106.
88. Peralta-Ramirez MI, Robles-Ortega H, Navarrete-Navarrete N, Jiménez-Alonso J. (2009). Aplicación de la terapia de afrontamiento del estrés en dos poblaciones con alto estrés pacientes crónicos y personas sanas. *Salud Mental*. 32(3):251-258.
89. Piazza JR, Almeida DM, Dmitrieva NO, Klein LC. (2010). Frontiers in the Use of Biomarkers of Health in Research on Stress in Aging. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 65B(5):513-525.
90. Popoli M, Yan Z, McEwen B, Sanacora G. (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*. 13(1):22-37.
91. Prevcnal N, Suderman MJ, Caramaschi D, Wang D, Hallett M, Vitaro F, Tremblay RE, Szyf M. (2013). Differential DNA Methylation Regions in Cytokine and Transcription Factor Genomic Loci Associate with Childhood Physical Agresión. *Plos One*. 8(8):e71691.
92. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, Mcnamara JO, Williams SM. (2008). Estudio del Sistema Nervioso de los seres humanos y otros animals. En D. Purves. Editorial Panamericana. 3a edición. México. p. 18-20.
93. Radley JJ, Kabbaj M, Jacobson L, Heydendael W, Yehuda R, Herman JP. (2011). Stress risk factors and stress-related pathology: neuroplasticity, epigenetics and endophenotypes. *Stress*. 14(5):481-497.
94. Ramos A, Mermede P. (1998). Stress and emotionality a multidimensional and Biobehavioral Reviews. 22(1):33-57.
95. Reichenberg A, Yirmiya R, Shuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmacher T. (2001). Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans. *Archives of General Psychiatry*. 58(5):445-452.
96. Rincon M, Irvin CG. (2012). Role of IL-6 in Asthma and other Inflammatory Pulmonary Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 8(9):1281-1290.
97. Roberts-Wolfe D, Sacchet MD, Hasting E, Roth H, Britton W. (2012). Mindfulness Training Alters Emotional Memory Recall Compared to Active Controls: Support for an Emotional Information Processing Model of Mindfulness. *Frontiers in Human Neuroscience*. 6(15):1-13.
98. Rolls ET. (2013). A biased activation theory of the cognitive and attentional modulation of emotion. *Human Neuroscience*. 7(74):1-15.
99. Rubia JM, Alvarado-Bravo BG. (2011). Validez y confiabilidad de la escala de síntomas revisadas en adultos mexicanos. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. 14(4):206-221.
100. Rubio-Pérez JM, Morillas-Ruiz JM. (2012). A Review: Inflammatory process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines. *The Scientific World Journal*. 2012:1-15.

101. Salicrú AN, Sams CF, Marshall GD. (2007). Cooperative effects of corticosteroids and catecholamines upon immune deviation of the type-1/type-2 cytokine balance in favor of type-2 expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain, Behavior and Immunity*. 21(7):913-920.
102. Sanjabi S, Zenewicz, Kamanaka M, Flavell RA. (2009). Anti-and Pro-inflammatory Roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 in immunity and Autoimmunity. *Current Opinion in Pharmacology*. 9(4):447-453.
103. Saravanan C, Wiks R. (2014). Medical students' experience of and reaction to stress: the role of depression and anxiety. *The Scientific World Journal*. p. 1-8.
104. Scafarelli-Tarabal LM, García-Perez RC. (2010). Estrategias de afrontamiento al estrés en una muestra de Jóvenes Universitarios Uruguayos. *Ciencias Psicológicas* 4(2):1-13.
105. Sebens R, Ansari WE, Stock C, Orosova O, Mikolajczyk RT. (2012). Are perceived stress, depressive symptoms and religiosity associated with alcohol consumption? A survey of freshmen university students across five European countries. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 7(1):21-31.
106. Segerstrom SC, Miller GE. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 130(4):601-630.
107. Selye H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 138:32.
108. Silverman MN, Sternberg EM. (2012). Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1261:55-63.
109. Silverstein RG, Brown AC, Roth HD, Britton WB. (2011). Effects of mindfulness training on body awareness to sexual stimuli: implications for female sexual dysfunction. *Psychosomatic Medicine*. 73(9):817-825.
110. Smith AL, Leung J, Kun S, Zhang R, Karagiannides I, Raz S, Lee U, Glovatscka V, Pothoulakis C, Bradesi S, Mayer EA, Rodríguez LV. (2011). The effects of acute and chronic psychological stress on bladder function in a rodent model. *Urology*. 78(4):967 e 1-7.
111. Snell RS. (2003). Introducción y Organización del Sistema Nervioso. En RS. Snell. *Neuroanatomía Clínica*. Editorial Panamericana. 5ª edición. Argentina. P. 2-13.
112. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans, a review and meta-analysis. *Brain, Behavior and Immunity*. 21(7):901-912.
113. Suarez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M. (2012). Psychoneuroimmunology of Psychological Stress and Atopic Dermatitis: Pathophysiologic and Therapeutic Updates. *Acta Dermato Venereologica*. 92(1):7-15.

114. Tanaka T, Kishimoto T. (2013). Targeting Interleukin-6: All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 8(9):1227-1236.
115. Tang YY, Ma Y, Wang J, Fan Y, Feng S, Lu Q, Yu Q, Sui D, Rothbart MK, Fan M, Posner MI. (2007). Short-term meditation training improves attention and self-regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 104(43):17152-17156.
116. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 36(2):747-756.
117. Tonello L, Rodrigues FB, Souza JWS, Campbell CSG, Leicht AS, Boulosa DA. (2014). The role of physical activity and heart rate variability for the control of work related stress. *Frontiers in Physiology*. 5(67):1-9.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. (2007). Primera línea de defensa, piel y mucosas. En GJ. Tortora, BR. Funke, CL. Case. *Introducción a la Microbiología*. Editorial Panamericana. 9ª edición. Argentina. p. 476 y 497.
118. Tortora GJ, Derrickson B. (2007). Tejido Nervioso. En GJ. Tortora, B. Derrickson. *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Panamericana. 11 edición. p. 408-409.
119. Tortora GJ, Derrickson B. (2007). La médula espinal y los nervios espinales. En GJ. Tortora, B. Derrickson. *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Panamericana. 11 edición. p. 444-449.
120. Tortora GJ, Derrickson B. (2007). El encéfalo y los nervios. En GJ. Tortora, B. Derrickson. *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Panamericana. 11 edición. p. 478-503.
121. Tortora GJ, Derrickson B. (2007). El Sistema Nervioso Autónomo. En GJ. Tortora, B. Derrickson. *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Panamericana. 11 edición. p. 535-539.
122. Tortora GJ, Derrickson B. (2007). Sistema endocrino. En GJ. Tortora, B. Derrickson. *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Panamericana. 11 edición. p. 621-658.
123. Vallace BA. (2010). El poder de la meditación para alcanzar el equilibrio. *ONIRO*. Barcelona. p. 1-200.
124. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. (2009). Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 24(2):205-217.
125. Voorhees JL, Tarr AJ, Wahleb ES, Godbout JP, Mo X, Sheridan JF, Eubank TD, Marsh CB. (2013). Prolonged Restraint Stress Increases IL6, Reduces IL-10, and Causes Persistent Depressive-Like. Behavior That Is Reversed By Recombinant IL-10. *Plos One*. 8(3):e58488.
126. Waghachavare VB, Dhumale GB, Kadam YR, Gore AD. (2013). A Study of Stress among Students of Professional Colleges from an Urban area in India. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 13(3):429-436.
127. Whirledge S, Cidlowski JA. (2010). Glucocorticoids, Stress and Fertility. *Minerva Endocrinology*. 35(2):109-125.

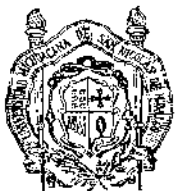
128. Wilson AF, Honsberger R, Chiu JT, Novey HS. (1975). Transcendental meditation and asthma. *Respiration*. 32(1):74-80.
129. Xiu F, Stanojac M, Diao L, Jeschke MG. (2014). Stress Hyperglycemia, Insulin Treatment, and Innate Immune Cells. *International Journal of Endocrinology*. p. 2014:1-9.
130. Yoshimura S, Okamoto Y, Yoshino A, Kobayakawa M, Machino A, Yamawaki S. (2014) Neural Basis of Anticipatory Anxiety Reappraisals. *Plos One*. 9(7):e102836.
131. Young J, Taylor E. (1998). Meditation as a voluntary hypometabolic state of biological estivation. *News in Physiological Science*. p. 149-153.
132. Zeidan F, Martucci MT, Kraft RA, Gordon NS, HcHaffie JG, Coghill RC. (2011). Brain Mechanisms Supporting the Modulation of Pain by Mindfulness Meditation. *The Journal of Neuroscience*. 31(14):5540-5548.
133. http://www.who.int/mental_health/media/en/63.pdf.

XII. ANEXOS

Acta de Aprobación por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la UMSNH. 101

Consentimiento Informado 102

Acta de Aprobación por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez" de la UMSNH.



Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas
"Dr. Ignacio Chávez"

SECRETARÍA ACADÉMICA

ASUNTO: INFORMACIÓN

Morelia, Mich., 22 de Mayo de 2013.

Q.F.B. NORA MARÍA VENCES LEÓN
PRESENTE

En relación a su solicitud de evaluación y dictamen del Proyecto de Investigación titulado "EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA MEDITACIÓN EN ATENCIÓN SOSTENIDA SOBRE EL ESTRÉS PSICOLÓGICO Y NIVELES CIRCULANTES DE CITOCINAS (IL-6, IL-10) EN SUJETOS SANOS", tengo a bien informar a Usted que la Comisión de BIOÉTICA ha resuelto **APROBARLO**.

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Alicia Rivera Gutiérrez
DRA. ALICIA RIVERA GUTIÉRREZ
SECRETARÍA ACADÉMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"
SECRETARÍA
ACADÉMICA

c.c.p. Archivo de la Secretaría Académica.
DRA ARG/sgg*

Consentimiento Informado



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHÁVEZ" UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ acepto participar en el proyecto de investigación titulado "EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA MEDITACIÓN EN ATENCIÓN SOSTENIDA SOBRE EL ESTRÉS PSICOLÓGICO Y NIVELES CIRCULANTES DE CITOCINAS (IL-6, IL-10), EN SUJETOS SANOS" Registrado ante el Comité Local de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas con numero: _____ y cuyos objetivos son los siguientes:

- Evaluar la percepción de estrés, vulnerabilidad al estrés y síntomas somáticos asociados al estrés.
- Evaluar el estado de activación del Sistema Nervioso Autónomo.
- Cuantificar citocinas circulantes proinflamatorias (IL-6) y antiinflamatorias (IL-10).
- Evaluar el efecto de la meditación sobre los parámetros medidos.

Dicha participación consistirá en una valoración clínica inicial, contestación de inventarios, un electrocardiograma por medio de un método no invasivo y tomas de muestras sanguíneas para la cuantificación de citocinas en dos periodos diferentes del protocolo y la asistencia a sesiones una hora diaria de meditación durante 6 semanas.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en este estudio. Así mismo, el investigador responsable me ha dado seguridades de que se realizara con la ética guardando mi anonimato y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Se me ha explicado que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente y que se me proporcionará la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esto pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el estudio.

Nombre y Firma del participante

TESTIGOS

Nombre y Firma

Nombre y Firma

Datos del participante

Nombre: _____ Edad: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____ E-mail: _____

Responsable: _____

Teléfono: _____

Morelia, Michoacán. A _____ de _____ de 2013.