UNIVERSIDAD CATOLICA DEL URUGUAY

Posgrado de Especialización

Memorias Bioemocionales desde el Enfoque PNIE

Facilitaciones Biopsíquicas, Epigenética

Neuroplasticidad y Resiliencia

MEMORIA DE POSGRADO

Presentada para obtener el título de:

POSGRADO DE ESPECIALIZACION

INTEGRACION EN SALUD desde la PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA

(PNIE)

Coordinadora: Prof. Dra. Margarita Dubourdieu Ph. D. Mag. PNIE

Dr. Andrés Ferme (Posgrado de Psiquiatría UDELAR)

Lic. Ps. Karen Calimaris

Dra. Nadia Torterolo (Posgrado de Endocrinologia y Metabolismo UDELAR)

Tutora: Dra. Graciela Bouza de Suaya

Mayo 2019

Montevideo-Uruguay

CONTENIDO

RESUMEN pág. 6

INTRODUCCIÓN pág. 8

PRIMERA PARTE: ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA PNIE pág.10

CAPÍTULO I: EL CUERPO Y LA MENTE pág.10

I.1 Evolución de Perspectiva Cuerpo-Mente pág.10

I.2 Descartes y la Teoría Dualista Cuerpo-Mente pág.11

I.3 El Monismo de Spinoza pág.12

I.4 Damasio y su Teoría de la Mente pág.13

I.5 Teoría General de los Sistemas pág.13

CAPITULO II: MEMORIAS BIOEMOCIONALES pág.16

IV.1 La Memoria pág.16

IV.2 Clasificación de la Memoria pág.17

CAPÍTULO III: LA PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA pág.25

II.1 Concepto PNIE pág.25

II.2 Estrés pág.26

SEGUNDA PARTE: FACILITACIONES BIOPSÍQUICAS pág.29

CAPÍTULO I: EPIGENÉTICA pág.29

I.1 Historia de la Epigenética pág.29

I.2 Modulación de la Expresión Genética pág.33

I.3 Transmisión del Epigenoma Transgeneracionalmente pág.35

CAPÍTULO II: TEORÍA DEL APEGO pág.43

II.1 Bases Neurobiológicas del Apego pág.43

II.2 El Apego como Sistema de Cuidado pág.43

II.3 El Apego como Sistema de Regulación pág.47

II.4 Apego y Regulación Epigenética pág.49

CAPÍTULO III: NEUROPLASTICIDAD pág.52

III.1 Concepto de Neuroplasticidad pág.52

III.2 Redes Hebbianas pág.59

TERCERA PARTE: EL PROCESO DE RESILIENCIA Y

SU ABORDAJE DESDE EL ENFOQUE PNIE pág.63

CAPÍTULO I: CONCEPTO DE RESILIENCIA APLICADO

A LAS NEUROCIENCIAS pág.63

CAPÍTULO II: BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA RESILIENCIA pág.69

II.1 Mediadores Neuroquímicos de la Plasticidad Adaptativa pág.71

II.1.a Neurotransmisores pág.71

II.1.b Hormonas. pág.72

II.1.c Neuropéptidos pág.73

II.1.d Opióides Endógenos- Dinorfina. pág.74

II.1.e Orexina pág.74

II.1.f Vasopresina pág.75

II.2 Genoma-Ambiente en la Resiliencia pág.75

II.2.a Factores Genéticos pág.76

II.2.b Factores Ambientales pág.77

CUARTA PARTE: ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PNIE pág.78

CONCLUSIONES pág.84

BIBLIOGRAFÍA pág.86

RESUMEN

La idea de que nuestras vidas pueden estar condicionadas o influidas por la historia bioemocional de las generaciones anteriores, no es nueva totalmente. En este trabajo buscamos analizar los factores epigenéticos, neurobiológicos y de resiliencia que están en juego en la transmisión y el mantenimiento de estas memorias.

EPÍGRAFE

¨A veces los individuos responden al estrés pero luego no logran desactivar esta respuesta, entonces, se vuelven vulnerables a su propio sistema de estrés, resiliencia es la capacidad de responder ajustadamente y poder luego desactivar el sistema¨

R.De Kloet

INTRODUCCION

Freud, ya desde 1912, no ignoraba en absoluto la importancia de la herencia de las memorias bioemocionales que recibimos de nuestros antepasados en la constitución biopsíquica del individuo, como lo expresa en varios escritos: “ninguna generación es capaz de disimular a las que siguen los acontecimientos psíquicos significativos”, Tótem y tabú (1912), “En la vida psíquica del individuo tienen eficacia no sólo los contenidos vivificados por él mismo sino otros que le fueron aportados con el nacimiento, fragmentos de origen filogenético, una herencia arcaica, lo que sería el factor constitucional del individuo” (Freud, 1939), sin embargo, Freud no prosiguió con su investigación del fenómeno transgeneracional y únicamente planteó la problemática con los medios que la ciencia de su tiempo ponía a su disposición.

Charles Darwin (1809-1882) en su teoría de la evolución de las especies estableció que el cerebro humano alcanza la cima de sus posibilidades biológicas dando énfasis a una “determinación” genética, lo cual, hasta hace pocas décadas llevo a creer que llegábamos a la vida con una información genética prefijada e inalterable que detallaba nuestros componentes, y función, cómo teníamos que ser y de qué teníamos que enfermar. Actualmente, se sabe que no es así.

Estudios actuales como el de Michael Skinner (2014), biólogo molecular estadounidense, afirma que las experiencias de vida de los abuelos, e incluso los bisabuelos, modifican los gametos de manera tan indeleble que el cambio pasa a sus hijos, nietos y bisnietos. Cualquier factor ambiental que influya en la salud física y emocional no sólo afectará al individuo expuesto al factor, sino también a su descendencia. Siendo pasible de nuevas modificaciones a través de las experiencias

del sujeto, desde el concepto de plasticidad, serían predisposiciones o condiciones no determinantes.

También, la Dra. Isabelle Mansuy (2014) sugieren fuertemente que los miRNAs son sensibles a los factores ambientales en la vida temprana, y contribuyen a la herencia de fenotipos inducidos por trauma a través de generaciones.

Este nuevo conocimiento entre la interacción del ambiente externo e interno y la expresión de nuestros genes que llamamos epigenética, es el eslabón que faltaba para seguir transitando hacia el cambio del paradigma reduccionista/mecanicista, por uno multidimensional más flexible, y abre nuestras mentes a que lo recibido no tiene por qué ser una fatalidad, un propósito por el que se está condenado a la repetición, sino que se puede vivir como una oportunidad de transformación personal y de responsabilidad para con la expresión genética de nuestras generaciones futuras.

PRIMERA PARTE: ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA PNIE

CAPITULO I: EL CUERPO Y LA MENTE

I.1 Evolución de perspectiva cuerpo-mente

Según *Demócrito* (S.IV A.C) todo era materia, formada por átomos, inclusive el alma; sin embargo *Platón* (S.IV A.C) reconoció la existencia del cuerpo y el alma. Planteó su teoría de los dos mundos, que, si bien los separa, establece que en su generalidad, es uno. (Mondolfo, R. 1942)

Uno de ellos lo denomina como el mundo sensible, que sería nuestro mundo, es decir, el de las cosas y el de los objetos, el segundo, llamado como el mundo inteligible, el de las ideas, al que se accede por medio de la razón.

Aristóteles si bien fue discípulo de *Platón*, plantea una teoría completamente diferente, critica a Platón por su teoría de los mundos, ya que éste consideraba que cada cosa no podía estar separada de su sustancia u entidad. Su postura, se caracterizaba por el realismo y predominio de lo racional.

Hipócrates (S. IV A.C) ha sido reconocido como padre de la medicina, éste tenía un punto de vista muy diferente a los filósofos antes mencionados, ya que consideraba al cuerpo como una unidad funcional, en donde el alma tenía la función de regular y en donde la misma, se modifica constantemente formando un todo con el cuerpo. (Mondolfo, R. 1942)

Este punto de vista trae aparejado una nueva concepción del hombre, y se comienza a dar importancia al ambiente, donde se llevó a pensar que lo sano y lo enfermo están enraizados con las condiciones de vida de los individuos.

En la época medieval (siglos V a XV) la noción del cuerpo toma otra forma, en este período surge el cristianismo como régimen imperante, y tuvo como consecuencia un corte tajante a la utilización de la razón. (Mondolfo, R. 1942)

El segundo, en el pensamiento de Aristóteles atestiguando que, si bien no es posible pensar la materia sin forma, sí es posible la existencia de forma sin materia y es en ello, donde sustenta la existencia de Dios. Surge la Iglesia como régimen, la connotación del cuerpo cambia, ya no se lo ve como una sustancia o materia dinámica, sino que éste, es esclavo a la gracia de la orden de Dios, en el cual si no se cumplía con el orden establecido, el cuerpo era fruto de castigo inclusive la muerte (enfermedades naturales-enfermedades del alma). (Mondolfo, R. 1942)

Surge la Iglesia como régimen, la connotación del cuerpo cambia, ya no se lo ve como una sustancia o materia dinámica, sino que éste, es esclavo a la gracia de la orden de Dios, en el cual si no se cumplía con el orden establecido, el cuerpo era producto de castigo inclusive la muerte (enfermedades naturales-enfermedades del alma). (Mondolfo, R. 1942)

I.2 Descartes y la teoría dualista Cuerpo-Mente

En el siglo XVII**,** surgen las ideas de ***Descartes****,* considerado como el padre del racionalismo, éste proponía un nuevo enfoque del mundo que rompería con la perspectiva eclesiástica que anteriormente había predominado. Consideraba que la filosofía antigua había fracasado y por ende era la hora de plasmar nuevas teorías. Este planteo modernista era completamente gnosológico, es decir que todo se basaba en la razón, y este todo, implicaba al conocimiento. Utilizó la duda como método y reconoció que el pensamiento, era el único conocimiento válido, este filósofo

es destacado por su frase “Pienso, luego existo”, esto, de alguna manera concluye que el ser humano es una sustancia pensante, y que esta existe por sí misma sin necesidad de otra cosa, es autosubsistente.

La teoría de las dos sustancias (alma y cuerpo), es la que sustenta la creencia de un mundo dualista, plantea que el punto de contacto entre ambas sustancias para llegar del cuerpo al alma o viceversa, se sitúa en una glándula en el cerebro humano llamada glándula pineal. Descartes asignó al cuerpo una extensión en donde estableció que el mismo puede ejecutar acciones sin necesitar de la intervención de la mente ya que el alma no tiene extensión.

I.3 El Monismo de Spinoza

Para Spinoza, todos los atributos se identifican entre sí, de manera tal que se evitan los problemas que surgen del dualismo cartesiano, puesto que ya no tiene sentido preguntarse cómo es que actúan las cosas sobre la mente o viceversa. En efecto, si hay una sola substancia, sus atributos, aunque sean infinitos, resultan en definitiva, un solo atributo (puesto que proceden de la misma sustancia). Así, a cada cosa le corresponde una idea y esa idea es su "alma", por lo cual, todos los seres estarían animados en un grado diferente.

I.4 Damasio y su Teoria de la Mente

La teoría de la mente de Antonio R. Damasio (2001) se enmarca en la perspectiva neurológica de redes neurales, entendidas como causa ontológica productora de la experiencia psíquica y de la dimensión fenomenológica de los cualia.

La aportación específica de Damasio a este paradigma destaca por construir una teoría de redes neurales que produce en paralelo la progresiva emergencia de una red de sistemas sentiscientes, sensaciones, y de los estados emocionales derivados.

Desde el enfoque sensitivo-emocional explica Damasio cómo se construye el protoser, la conciencia central y la conciencia de ser, la conciencia ampliada y la conciencia de ser autobiográfico, o la emergencia de los procesos cognitivo-linguísticos a partir de un concepto de mente basado en una noción de sujeto psíquico como propietario-manipulador-actor en un mundo de imágenes, en el fondo pautas sensitivo-emocionales. El artículo (Damasio, 2001) expone, y discute, la teoría de la mente tratando de encontrar su coherencia en lo que sería una antropología neurológica.

I.5 Teoría General de los Sistemas

Bertalanfy, V (1901 - 1972) formuló la Teoría General de los Sistemas, donde se puso en cuestionamiento el Pensamiento Cartesiano mecanicista, imperante hasta ese momento que exponía que el conocimiento de la partes era suficiente para entender el todo. Se postula que un sistema es un conjunto de unidades recíprocamente relacionadas que conforman un todo, donde se deben considerar las interacciones de los elementos que lo componen y con los otros sistemas.

Éste Biólogo establece que hay ciertas propiedades de los sistemas abiertos. Los estados de equilibrio sistémicos pueden ser alcanzados por diversos caminos, a partir de propiedades de Equifinalidad y Multifinalidad. La primera se refiere a un sistema vivo que a partir de las distintas condiciones iniciales y por diversos caminos, pueden llegar al mismo estado final; mientras que la multifinalidad seria el sentido

inverso, es decir condiciones iniciales similares pueden llegar a estados iniciales diferentes. La mantención del equilibrio dinámico en sistemas abiertos implica necesariamente un intercambio con el ambiente a nivel de materia, información o energía. (Dubourdieu,M. 2014)

Grobstein(1973), relata que existen distintos Niveles de organización desde la más compleja que considera al ecosistema hasta la más diminuta que sería el nivel anatómico.

Éste cambio de visón permite transmutar la noción del ser humano donde es visto como un conjunto de sistemas. El cuerpo conformado por órganos, esto, a su vez están formados por tejidos. Los tejidos son conjuntos de células, las células contienen moléculas y las moléculas átomos.

Gracias a Canguilhem, G. (1970) se constituye un nuevo modelo de salud y enfermedad, el cuerpo es concebido orgánicamente desde la fisiología, en donde constantemente se está autorregulando. Esto significa que ante determinados cambios en el ambiente, tanto exteriores como interiores se busca necesariamente un nuevo equilibrio para obtener una condición estable en el organismo (homeostasis).

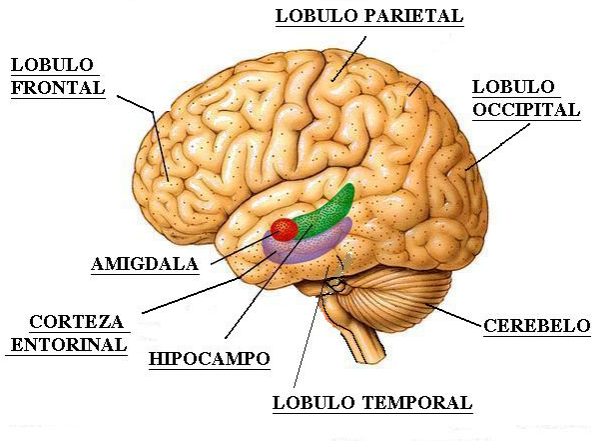
El permanente flujo de intercambio requerirá de continuos ajustes ante el equilibrio anterior alterado, por eso se habla de equilibrios dinámicos y de proceso de homeostasis tendientes a la recuperación de un nuevo estado de equilibrio dinámico. (Dubourdieu,M. 2014)

CAPITULO II: MEMORIAS BIOEMOCIONALES

IV.1 La Memoria

Función básica del ser humano, y compleja al mismo tiempo, de carácter heterogéneo que constituye el mecanismo a través del cual el conocimiento es codificado y almacenado para posteriormente ser recuperado. Representa un número de sistemas y subsistemas de interacción continua entre sí.

Cuando una experiencia entra al cerebro se ¨deconstruye¨ y se distribuye por todo el córtex. El contenido emocional se almacena en la amígdala, las imágenes visuales en los lóbulos occipitales, la fuente de donde proviene el recuerdo en los lóbulos frontales y el lugar donde la persona se encontraba cuando se almacena la experiencia, en los lóbulos parietales.



(Imagen tomado del Diccionario de Medicina Mosby. (1995). Océano. España)

IV.2 Clasificaciones de la memoria

Para Schacter (1804), la memoria no es una identidad única, sino que puede descomponerse en tres formas, las cuales pueden actuar independientemente una de las otras: *memoria representativa*, recuerdo consciente de hechos y eventos; *memoria mecánica*, aprendizaje de hábitos y destrezas; y *memoria sensitiva*, que define las modificaciones que los afectos tienen sobre el recuerdo.

Craik y Lockhart(1972)desarrollaron sus investigaciones en el procesamiento de la información y determinaron que la memoria está compuesta por tres procesos básicos: codificación de la información, almacenamiento (ordenamiento, categorización, titulación) y evocación (recuperación de información almacenada).

Memoria a corto plazo

Baddeley y Hitch(1974) modifican y amplían el concepto de memoria a corto plazo. Se la denomina memoria de trabajo y hace referencia a un sistema que no solo permite mantener la información que no está presente en el entorno, sino que también posibilita la manipulación de la misma, interviniendo de esta manera en procesos superiores como el lenguaje y el razonamiento, entre otros.

Memoria a largo plazo

Hace referencia a la información ya consolidada, en muchas ocasiones de manera permanente, cuya capacidad es considerada ilimitada. Se distinguen dos grandes tipos de memoria dentro de este sistema: la memoria implícita y la explicita.

Memoria implícita (no declarativa)

R. Joseph(1996) la define como aquella a la que no se tiene acceso de manera consciente o intencional, pudiendo ser de experiencias no vividas, plagadas a modos familiares – sociales o previas a la maduración del hipocampo. Dentro de esta se incluye el aprendizaje procedural en lo que refiere a la memoria de los hábitos o destrezas motoras; la memoria de preparación a través de los órganos de los

sentidos (tacto, audición, visual, etc.); la memoria emocional (mediada por la amígdala); el condicionamiento clásico y el primming. Se encuentra bien desarrollada desde las primeras etapas de la vida (ganglios basales, amígdala), explicando de esta manera la memoria de experiencia infantiles inconscientes, síntomas somáticos , miedos, patrones de relación materno-infantil.

Memoria emocional

Kleinsmith y Kaplan (1963) descubren a través de sus investigaciones que la información neutral es menos recordada que la emocionalmente relevante.
Brown y Kulik (1977). Plantean que el recuerdo de evento inesperado en la vida de en una persona es detallado y vivido. Con alto contenido de emociones asociadas al episodio, poco susceptible al olvido (flashbulb memory).

Schmolck, Buffalo y Squire (2000), definen los recuerdos públicos. Evaluaron en varios estadounidenses el recobro de detalles de donde se encontraban, cuando había sido, como había sucedido y que respuesta emocional tuvieron al conocer la noticia del veredicto de O.J.Simpson tras ser declarado inocente. Descubrieron que aquellos con más precisión en su relato, fueron quienes habían reportado mayores respuestas emocionales al ser encuestados por primera vez.

Plantearon tres hipótesis de su resultado: la información compartida, la repetición de la narración y las consecuencias personales. Posteriormente, Guy y Cahill (1999) a través de otro estudio dijeron que compartir la información no facilita el recobrarla pero si cuando esta es de tipo emocional. La repetición de la narración del hecho hace que se mezcle información y se construya un recuerdo genérico del

evento. Aquellos eventos que pueden tener alguna consecuencia personal para el sujeto provocan respuestas emocionales específicas y pueden ser mejor recordados.

La memoria emocional surge del estudio de muchas especies animales y su condicionamiento ante el miedo. La emoción es procesada independientemente del pensamiento consciente, es no consciente en el sentido neurológico y también puede serlo en el sentido psicológico. Esas memorias son la procedimental y la emocional, no accesibles a la consciencia.

La memoria procedimental comprende la memoria de preparación que reconoce los estímulos recientes y es una función de las cortezas sensoriales, los estados de ánimo que envuelven la amígdala, la formación de nuevos hábitos motores cognitivos y el aprendizaje de conductas motoras que dependen del cerebelo. El inconsciente no reprimido se ubica en esta memoria procedimental y esto explica la respuesta que tenemos adquiriendo un condicionamiento no consciente.

La memoria emocional según Damasio (1994) y Nadel (1992) se procesa sobre todo en la amígdala y en la corteza orbito frontal, aunque hay otros centros de evaluación de estímulos con los que está interconectada. Los cambios corporales que acompañan la emoción son los que le dan a la emoción su particular calidad. El cerebro los percibe como sensaciones.

La activación de la amígdala provoca cambios en el sistema nervioso autónomo, tales como frecuencia cardiaca, motilidad gástrica y vasodilatación, que acompañan toda emoción.

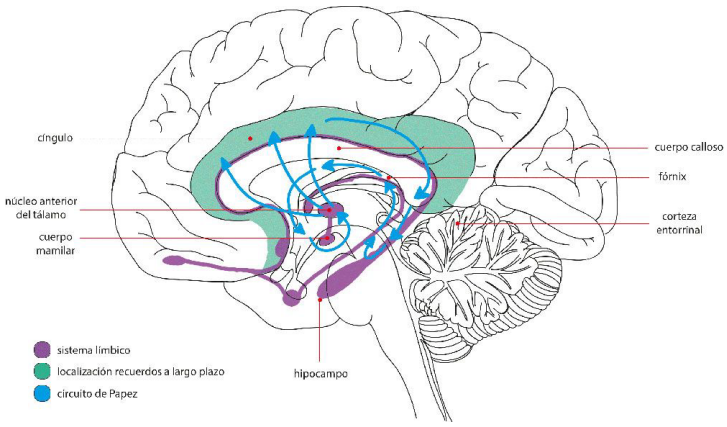
Memoria explicita (declarativa)

Es a la que se tiene acceso de manera consciente e intencional, se distingue dentro de esta dos subtipos: la memoria semántica y la memoria episódica.

La *memoria semántica* en aquel aprendizaje sobre hechos y conocimientos en general, independientemente de la experiencia.

La *memoria episódica* tiene que ver con las experiencias personales que ocurren en el día a día y incluyen información del tiempo y lugar.

Mc Donald y White(1993) postularon la disociación triple de la memoria estudiando diferencias estructurales y funcionales. Hipocampo (memoria declarativa, asociación entre estimulo-evento), sistema estriado (memoria no declarativa, asociación estimulo-respuesta forzada) y amígdala (adquisición de eventos biológicamente relevantes con propiedades afectivas), Circuito de Papez (1937).



(Imagen tomada MacLean, P. (1955). The limbic system “visceral brain” and emotional behavior, Archives of Neurology & Psychiatry, 73.)

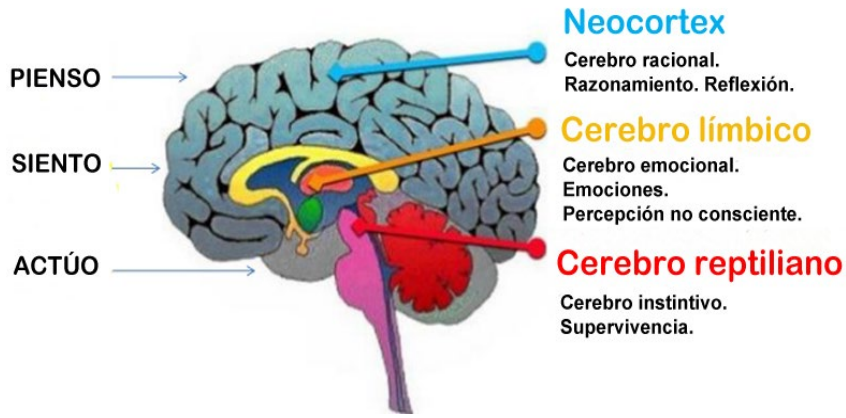
Fue uno de los primeros modelos anatómicos de la emoción en donde se describieron estructuras del SNC que tenían influencia sobre la memoria emocional. El circuito estaba formado por el hipocampo, los cuerpos mamilares, el tálamo anterior, la circunvolución del cinglo y las conexiones entre estas estructuras.

La experiencia emocional o conciencia de la emoción se explicaría porque el flujo de pensamiento está relacionado con el flujo de las sensaciones gracias a la conexión entre corteza cerebral-corteza cingulada.

Maclean(1949) basándose en la teoría de Papez aclara el sistema límbico y agrega estructuras al circuito: el área prefrontal, el gyrus parahipocampal y grupos subcorticales como la amígdala, el núcleo talámico medio, el área septal, el núcleo basal prosencefálico y algunas formaciones del tallo encefálico.

La idea del cerebro triple o trino de Paul Mac Lean, se fundamenta en la idea de que en el encéfalo humano habitan 3 sistemas cerebrales distintos, con sus propias lógicas de funcionamiento, y que cada uno de ellos ha ido apareciendo en nuestra línea evolutiva de manera secuencial, el uno sobre el otro. Eso significa, entre otras cosas, que estos tres cerebros serían relativamente independientes y que se relacionarían entre sí siguiendo una jerarquía, dependiendo de su antigüedad y lo importante de sus funciones de cara a nuestra supervivencia.

El complejo reptiliano, por ejemplo, al ser el primero en aparecer sería la estructura que lleva a cabo las funciones más básicas y más importantes para sobrevivir en el aquí y el ahora, mientras que el neocórtex, al ser la estructura de aparición más reciente en la línea evolutiva que lleva hasta el Homo Sapiens, sería el que se encarga de las funciones más refinadas y complejas.



(Imagen tomada MacLean, P. (1955). The limbic system "visceral brain" and emotional behavior, Archives of Neurology & Psychiatry, 73.)

.

La experiencia emocional incluye aspectos cognitivos (sensación de emoción mediados por funcionamiento de la corteza) e instintivos (respuestas reflejas mediadas por el funcionamiento del tallo cerebral).

Imprimming :

Mediante los estudios de Seymour Kety en 1971, prueban que la liberación de Norepinefrina se encuentra asociada a consolidación de información emocionalmente relevante.

Condicionamiento del miedo, Joseph Le Doux(1986), propone que la participación de la amígdala en el condicionamiento del miedo actúa de dos maneras diferentes: una ruta directa tálamo-amígdala que puede procesar aspectos sensoriales de los estímulos entrantes y transmitir esta información directamente a la

amígdala, lo que permite, una respuesta rápida condicionada del miedo ante una señal de amenaza; la segunda ruta es una vía tálamo-corticoamígdala, que permite un análisis muy completo de los estímulos entrantes y ofrece una respuesta emocional muy adecuada pero lenta del miedo.

Las memorias bioemocionales es un tema amplio y complejo debido a que no se encuentra relacionado a una sola estructura del Sistema Nervioso, sino que es el resultado de varios procesos diferentes trabajando como una red. Es un tema de abordaje relativamente nuevo en el plano de las ciencias.

Desde la antigüedad, distintas civilizaciones tales como los egipcios, los griegos, los romanos y posteriormente los españoles, al igual que algunos filósofos como Aristóteles, Platón y Descartes estudiaron el encéfalo; sus estudios observacionales tenían base en su filosofía de vida y creencias religiosas. Ya en la era moderna fue la Psicología la que explicó este concepto como un aspecto inherente al comportamiento del ser humano y sus conductas como sociedad. No fue hasta los años 70´ que las memorias bioemocionales comenzaron a ser estudiadas en el plano de las neurociencias. Este campo enfatiza en el conocimiento de las estructuras anatómicas del encéfalo, aquellas necesarias en el proceso de las emociones y los neurotransmisores que permiten sus manifestaciones a través del abordaje de pacientes que han sufrido lesiones a nivel de alguna de estas estructuras relacionadas en los procesos de la memoria bioemocional. Como resultado, en la actualidad sabemos que las emociones se alojan en el encéfalo en forma de memorias que rigen nuestro aparato cognitivo.

CAPITULO III: LA PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA

II.1 Concepto PNIE

Dr George F. Solomon fue uno de los primeros científicos en descubrir la relación entre las emociones y la inmunidad y en documentar los vínculos entre el cerebro y el sistema inmune. Este autor propone que la PNIE ¨… es el campo científico transdisciplinario que investiga las interacciones entre el cerebro y el sistema inmune y sus consecuencias clínicas.¨

Solomon focalizado en la psiconeuroinmunología propone algo muy distinto a las concepciones establecidas, considera que el cuerpo libera diferentes sustancias químicas cuando experimentamos diferentes situaciones.

Este considera que la salud es la capacidad del sujeto de regular cambios en su comportamiento, en respuesta a los distintos estímulos en el ambiente; y a la psiconeuroinmunología explica los mecanismos por los cuales se regula el proceso salud-enfermedad.

La Psiconeuroinmunoendocrinologia integra aportes de diferentes modelos de la psicología y las neurociencias, al servicio de la evaluación del proceso salud-enfermedad. Considera al ser humano como una unidad multidimensional en donde se integran factores biológicos, cognitivos, psicoemocionales vinculares, socioecológico y espirituales.

La evolución de los procesos patológicos a través del tiempo, implican un desafío constante para la clínica, por ello, como profesionales de la salud nos surge la necesidad de brindar a nuestros pacientes un abordaje integral donde se evalúe los procesos de salud-enfermedad con una visión integrativa y multidimensional, que considere al ser humano como un sistema abierto, compuesto por sistemas (niveles de organización) que interactúan entre sí y con el medio. Su terapéutica incluye la atención de los factores físicos, psicológicos y ambientales, orientado a la educación para la salud y el empoderamiento del paciente, como agente activo en su proceso de salud.

II.2 El Estrés

El Dr. Bonet (2013) considera que el concepto de Estrés, es un concepto multidimensional que involucra los distintos estímulos, o estresores, los sistemas de procesamiento biológico y psicológico y la respuesta o reacción

Hans Selye (1907-1982) científico húngaro, lo definió como un síndrome causado por diferentes agentes nocivos que generan una respuesta inespecífica del organismo, a la que llamó, Síndrome General de Adaptación.

Detalló tres etapas: la reacción de Alarma o alerta aguda ante el peligro o la injuria, la fase de resistencia que si el estímulo continua en pequeños montos puede llevar a un estado de nueva adaptación, conservando esa resistencia, y de continuar la misma en un alto nivel puede llevar a la pérdida de la resistencia, entrando en la tercera etapa, la fase del agotamiento.

La idea que acontece es el de mantener la homeostasis, término propuesto por Walter Cannon, científico de la Universidad de Harvard, que es el mantenimiento constante de los estados del cuerpo y los procesos fisiológicos a través de los cuales están regulados .

El concepto de homeostasis refiere a un equilibrio necesario para la adaptación exitosa y la supervivencia. La respuesta a lo nuevo, a las señales de peligro o amenazas a la homeostasis, son parte del sistema homeostático de organismo. Los estímulos de estrés o estresores son fuerzas perturbadoras que amenazan la homeostasis del organismo Las respuestas adaptativas incluyen reacciones físicas y o mentales que intentan compensar los efectos de los estresores; fuerzas de reequilibrio que consisten en complejas respuestas celulares, moleculares, fisiológicas y conductuales. Como sea esta respuesta generará efectos protectores o dañinos para el organismo.

Con el paso del tiempo surgieron otras maneras más integrativas y actuales de describir el proceso del estrés, como el modelo de la alostasis-carga alostática, ya que el modelo anterior no podía dar cuenta de las situaciones de estrés actuales.

El concepto de alostasis fue formulado en 1990 por Peter Sterling y Joseph Eyer en la Universidad de Pensylvania (Mc. Ewen, 2000).

La alostasis alude a los movimientos que se ponen en marcha , como respuesta ante un estímulo que desestabilizó el sistema , ante la exigencias internas y externas a fin de recuperar un nuevo estado de equilibrio dinámico, homeostasis. (Dubourduieu, M. 2014)

El modelo alostático plantea una fluctuación constante, es decir se mantiene el equilibrio a través de la realización de cambios continuos.

Tras distintas investigaciones de los distintos eventos o sucesos de la vida que eran generadoras de estrés, se determinó que hay cierta individualidad. No todas las personas se estresan por las mismas cosas y de la misma forma.

Por lo que el proceso incluiría la evaluación cognitiva y el afrontamiento del mismo. Es especialmente importante la evaluación del estímulo más que el estímulo en sí mismo; son los procesos cognitivos que median entre el encuentro con el estímulo y la reacción de estrés conducto-emocional y psiconeuroinmunoendocrina.

El organismo actuando conjuntamente a través de sus componentes centrales y periféricos, el eje HHA y el simpático producen una respuesta de adaptación que puede ser dividida en cambios físicos, incrementando la glucosa y en la sangre en los lugares necesitados, y conductuales: mejora el estado de alerta y en

nivel de atención, se reduce el tiempo del reflejo y hay una supresión momentánea de la conducta alimentaria y sexual.

El circuito central del estrés es conformado por la acción interactiva entre a la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, el locus coeruleus y la corteza prefrontal. De esta acción conjunta resultará la activación de los efectores periféricos, sistema simpático y el eje hipotalámico Hipófiso adrenal (HHA).

En resumen observamos al estrés como estímulo, como proceso y como reacción o respuesta; describimos el modelo inicial de la Homeostasis /reacción generalizada de Seyle y Cannon, hasta llegar a modelos más actuales, mas integrativos que intentan explicar la complejidad y diversidad de los estresores en un mundo permanentemente cambiante y con la necesidad de ejecutar cambios para mantener el equilibrio, como es el modelo de la alostasis–carga alostática, (Mac Ewen, 1997).

SEGUNDA PARTE: FACILITACIONES BIOPSIQUICAS

CAPITULO I: EPIGENETICA

Realizaremos una introducción a la Epigenética y abordaremos diferentes estudios sobre dicho tema con el objetivo principal de entender su funcionamiento y el modo en que se hereda el epigenoma transgeneracionalmente.

I.1 Historia de la Epigenética

Las primeras referencias conocidas a la Epigenética datan del siglo IV a.c., cuando Aristóteles se refirió a la “epigénesis” para explicar el desarrollo de la forma orgánica del individuo a partir de materia amorfa.

No fue hasta mediados del siglo XX, concretamente en 1942, cuando Conrad Waddington biólogo y genetista escocés, definió oficialmente la Epigenética como “la rama de la Biología que estudia los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN. Establece la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo.” (Guevara et al., 2012, p. 201). Propuso este investigador que había mecanismos moleculares por encima de los genéticos, y los llamó “epigenéticos”.

En 1820, Jean-Baptiste Lamarck, fue desestimado por afirmar que muchos de los rasgos adquiridos se debían al ambiente y que se podían transmitir mediante la herencia. Cuando Lamarck formuló su teoría, propuso que los organismos habían evolucionado desde formas más simples mediante su capacidad de adaptación al ambiente.

Los cambios ambientales crean una nueva necesidad de adaptación para los seres vivos y los cambios producidos en esta adaptación son heredados por las sucesivas generaciones.

Lamarck decía que las jirafas han logrado sus cuellos largos porque el estiramiento adquirido por el ejercicio continuo de comer las hojas en las ramas más altas de los árboles se transmitió a la descendencia. Así, este proceso, que se repitió generación tras generación, provocó la formación de la especie que hoy conocemos contradiciendo la teoría Darwiniana del principio de selección natural ya que sólo sobrevivirían las que alcanzaban las copas más altas de los árboles.

Muchos científicos ridiculizaron la teoría de Lamarck sobre las jirafas e incluso decían “estira tu cuello si quieres convertirte en una jirafa”. Sin embargo, 50 años después Darwin no desechó del todo la teoría de Lamarck sobre la herencia de los

caracteres adquiridos; incluso declaró en algún momento que “variaciones de todas las clases y grados son directa o indirectamente causadas por las condiciones de vida a las que cada individuo ha sido expuesto y, más especialmente, sus ancestros”.

En 1953, James Watson, Francis Crick y Rosalind Franklin revolucionaron el mundo científico con la publicación de su trabajo sobre el descubrimiento del ADN en la prestigiosa revista Nature. Crick postuló el dogma central de la biología molecular según el cual el flujo de información de la mayor parte de los sistemas biológicos es unidireccional, es decir, del ADN al ARN y de ahí a la proteína. De esto se dedujo una de las claves del determinismo genético:

> "la vida procede de los genes. Como las proteínas parecían incapaces de enviar información en el sentido contrario, la información del ambiente no podría cambiar la información genética (Watson y Crick, 1953, pp. 123-131).”

En 1970 gracias a los trabajos del genetista estadounidense H. M. Temin este paradigma quedó obsoleto, al descubrir la transcriptasa inversa, la enzima que copia la información del ARN en el ADN. Temin demostró que el flujo de información puede ir en ambas direcciones. Esto implica que el entorno influye en la expresión génica. Los científicos empezaron a pensar en un nuevo punto de vista sobre el verdadero funcionamiento de la vida y en otra manera de entender la forma en que la información se transmite a los descendientes.

Investigadores más contemporáneos como el Dr. Esteller, define la Epigenética como, “es lo que manifiesta cómo actúan los modos de vida sobre nuestros genes.” Soria (2005) denomina la actuación de los modos de vida sobre los genes como “la encarnación del entorno”.

Otros investigadores enriquecieron el concepto de la siguiente forma:

“El ADN no es más que una cinta que almacena información, pero no hay manera de sacar provecho de esta información sin un aparato para su reproducción. La Epigenética se interesa por el reproductor de cintas.” – Bryan Turner (*Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Birmingham, UK*).

“Recurriendo a un símil informático, yo diría que el disco duro es como el ADN, y los programas de software son como el epigenoma. Es posible acceder a cierta información del disco duro con la utilización de los programas del ordenador. Pero existen ciertas áreas protegidas por contraseñas y otras no (abiertas). Yo diría que estamos intentando entender por qué existen contraseñas para ciertas regiones y por qué otras regiones están abiertas.” - Jörn Walter (*Universidad de Saarland, Alemania*).

”La Epigenética siempre ha sido todas las cosas extrañas y maravillosas que no pueden ser explicadas por la genética.” - Denise Barlow (*Centro de investigación en medicina molecular, Viena, Austria*).

“La diferencia entre genética y Epigenética probablemente puede compararse con la diferencia que existe entre escribir y leer un libro. Una vez que el libro ha sido escrito, el texto (los genes o la información almacenada en el ADN) será él mismo en todas las copias que se distribuyan entre los lectores. Sin embargo, cada lector podría interpretar la historia del libro de una forma ligeramente diferente, con sus diferentes emociones y proyecciones que pueden ir cambiando a medida que se desarrollan los capítulos. De una forma muy similar, la Epigenética permitiría diferentes interpretaciones de un molde fijo (el libro o código genético) y resultaría en diferentes

lecturas, dependiendo de las condiciones variables en las que se interprete el molde." - Thomas Jenuwein (*Max Planck Institute for Inmunobiology, Viena, Austria*).

Holliday, en 2002 definió la herencia Epigenética como "el estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles". Aunque definiciones más generales y actualizadas definen esta herencia como "la habilidad de diferentes estados, que pueden tener diferentes consecuencias fenotípicas, de ser heredados sin cambio en la secuencia del ADN" (Handbook of Epigenetics, 2011), o como "la transmisión de información que no depende de la secuencia de las bases nitrogenadas y que modula la expresión de los genes" (González- Pardo y Pérez-Álvarez, 2013).

I.2 Modulación de la expresión génica

Los factores adquiridos, tienen su correlato biológico en las llamadas modificaciones epigenéticas. Actualmente se postula que los cambios necesarios para adaptarse al entorno, no se producirían principalmente sobre la secuencia de los genes (mutaciones) como se pensaba antes, sino sobre la estructura de la cromatina.

La cromatina es el empaquetamiento del ADN con proteínas llamadas histonas. La modificación química de las histonas, afecta la interacción ADN-Histonas, permitiendo la transcripción o no de determinado gen.

Se han descrito al menos tres mecanismos epigenéticos principales en los cuales existe coincidencia entre todos los autores y son la metilación de la citosina en el ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y los microARN. La

metilación del ADN es la adición de grupos metilo (CH3) a una de las bases nitrogenadas de las cuatro que normalmente forman parte de la molécula de ADN, la citosina, de los pares de nucleótidos citosina-guanina.

Por ejemplo, los cambios rápidos en la dieta, los estilos de vida modernos y la contaminación ambiental están indudablemente impactando el epigenoma humano. Esto ocurre fundamentalmente por procesos de metilación y demetilación del ADN (Tollefsbol, 2011).

El segundo mecanismo descrito es la modificación química de las Histonas (proteínas) unidas estructuralmente al ADN, las histonas son modificadas a través de reacciones químicas como metilaciones, acetilaciones o fosforilaciones. El mecanismo epigenético mas extensamente estudiado es la modificación de las histonas pues son los que llevan a mayores remodelaciones de la cromatina. El cambio en la densidad de la cromatina puede permitir el acceso a los genes y su expresión, a través de este proceso. Debe reiterarse que estas modificaciones pueden permitir tanto el “silenciamiento” de genes por su contribución a la condensación de la cromatina (heterocromatina), como su “expresión” al permitir la disminución de la densidad de esta (eucromatina).

El tercer mecanismo epigenético que ha sido descrito en mamíferos (Berezikov y cols. 2006) son los microARN no codificantes, que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes. Una clase de ellos llamado miARNs (pequeños ARN interferentes) pueden unirse a la región complementaria del ARN impidiendo su traducción. La mayor parte del ARN encontrado en una célula está relacionado con la regulación de la transcripción del

ADN actuando como interruptores de genes particulares que pueden ser “expresados” o “silenciados” por mecanismos epigenéticos. La regulación Epigenética por micro ARN se ha propuesto recientemente como un importante factor para la plasticidad neural y la memoria en el cerebro adulto (Bredy y cols, 2011).

Estos tres mecanismo epigenéticos funcionan en estrecha relación y en forma coordinada (Saetrom, Snøve y Rossi, 2007, Vaissière, Sawan y Herceg, 2008).

I.3 Transmisión del epigenoma transgeneracionalmente.

Las teorías e hipótesis de Bruce H. Lipton, otorgan especial relevancia y soporte a la comprensión del estudio de la historia familiar. Según este biólogo celular estadounidense, el organismo es capaz de aprender de las experiencias vividas y de almacenarlas en los epigenomas para pasarlas a la descendencia, que también incorporará sus experiencias a su epigenoma, y así continúa la evolución humana (Lipton y Bhaerman, 2010).

Las influencias medioambientales, entre las que se incluyen la nutrición, el estrés y las emociones, pueden modificar esos genes sin alterar su configuración básica. Los epigenetistas han descubierto que esos cambios pueden transmitirse a las futuras generaciones de la misma forma que el patrón del ADN lo hace a través de la doble hélice (Reik y Walter, 2001, p. 21; Surani, 2001, p. 122).

Como ya hemos desarrollado los radicales metilo (-CH3) adheridos a la proteína que permite el enrollamiento del ADN (la histona) influyen en la unión de las proteínas reguladoras. Así, las señales ambientales controlan la unión de las proteínas reguladoras al ADN.

Brian G. Dias Phd y Kerry J. Ressler MD Phd (Nature Neuroscience, 2014), publicaron el artículo: “La experiencia olfativa de los padres influye en el comportamiento y la estructura neuronal en las generaciones posteriores”. En el mismo describen sus experimentos con ratones para examinar la herencia de la exposición traumática de los padres. A un grupo de ratones llamados F0 los condicionaron para sentir temor a un determinado olor. En concreto, les inducían estrés al oler una fragancia de flor de cerezo, de tal manera que el estrés y el aroma quedaban asociados en su memoria. Este condicionamiento se realizaba antes de la concepción de su descendencia. La siguiente generación, llamada F1, mostró mayor sensibilidad conductual ante el mismo estímulo.

Lo más sorprendente fue que el grupo de ratones F2, la tercera generación, presentaron claramente una respuesta de estrés al olor de cerezo aunque no habían sido entrenados para ello. Los autores del estudio afirmaron que los hallazgos proporcionan un marco para abordar cómo la información ambiental puede ser heredada transgeneracionalmente a niveles conductuales, neuroanatómicos y epigenéticos (Dias y Ressler, 2014).

Esta memoria de evitar la flor de cerezo también generó cambios en la estructura cerebral. Tal y como afirman los autores del artículo, “las experiencias de un padre, incluso antes de concebir, influyen marcadamente tanto en la estructura como en la función del sistema nervioso de generaciones posteriores”. Según el doctor Dias, los hallazgos proporcionan evidencias de una *“herencia Epigenética transgeneracional*”: el ambiente puede afectar la genética de un individuo y esta, a su vez, se puede transmitir. “Lo que sucede con el esperma y el óvulo afectará a generaciones posteriores” (Dias y Ressler, 2014).

Hoy en día sabemos que la metilación del ADN además de mediar la regulación de genes, sirve como marca que puede ser usada para reconstruir la cromatina después de cada replicación.

Los patrones de metilación son heredados desde las células progenitoras en la replicación celular. Durante la mitosis las hebras se abren para replicarse cada una de ellas se lleva su metilación; lo que permite que cuando se forme la hebra complementaria se regenere el patrón de metilación. Después de la replicación se forman dos cadenas de ADN. Una contiene grupos de citosinas metiladas y la otra no; a esto se le llama cadenas hemimetiladas.

En las regiones de la cadena de ADN donde no se encuentran citosinas metiladas (pero en la otra sí), las no metiladas son reconocidas por unas enzimas llamadas metiltransferasas de mantenimiento, y lo que hacen estas enzimas es metilar esas citosinas en la cadena complementaria del ADN parental, lo que se conoce como *metilación de mantenimiento*.

De esta manera, la replicación de los patrones de metilación en el ADN sigue un modelo semiconservativo. Por otro lado, si se añaden nuevas metilaciones que no estaban en ninguna de las cadenas del ADN antes de la replicación, se dice que son *metilaciones de novo.* (Figura 1)

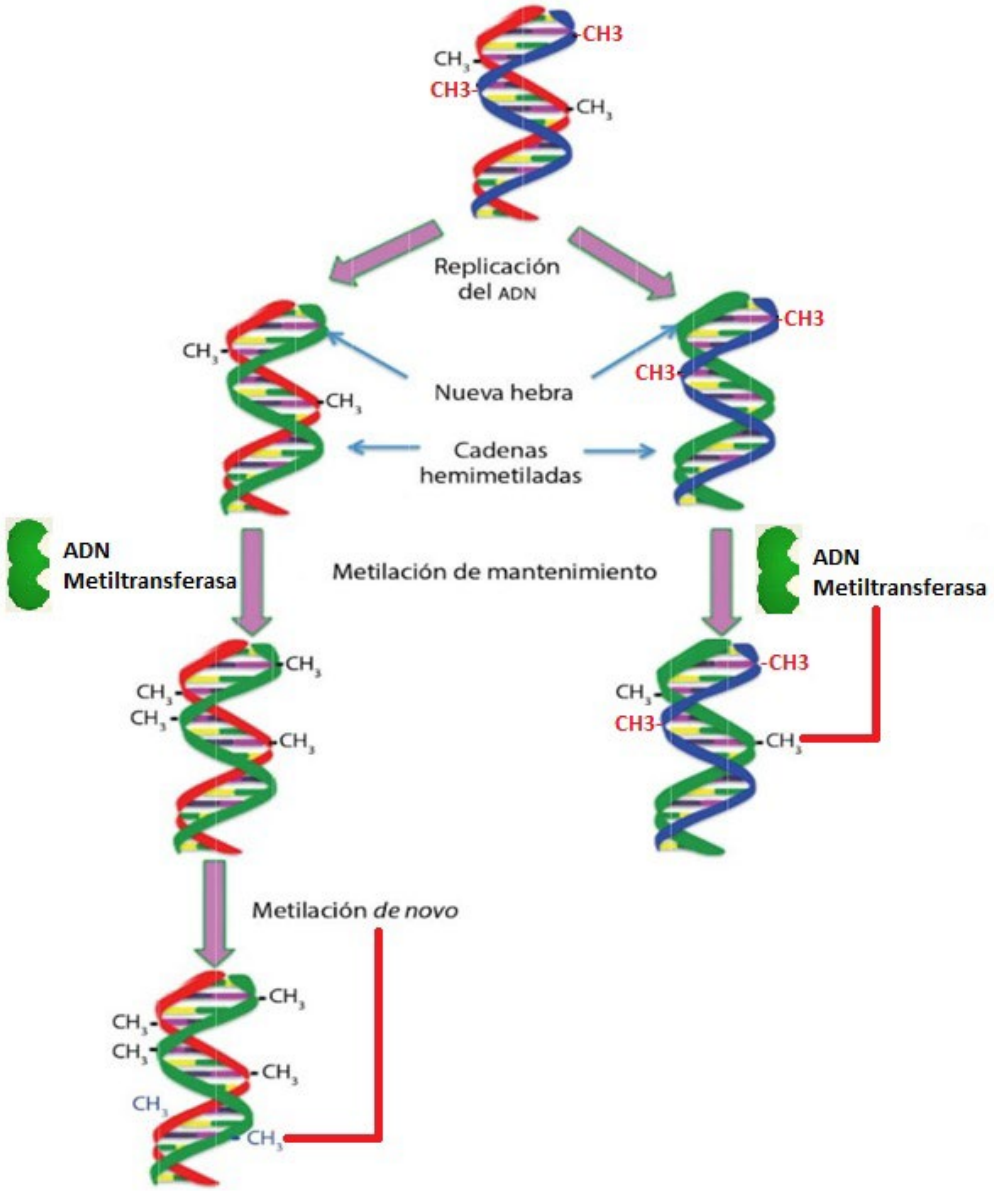


Figura 1. Esquema de la metilación de mantenimiento y de la metilación de Novo. (Imagen tomada y modificada de Peña, Clelia de la, y Víctor M. Loyola De la genética a la epigenética, 2017).

La metilación de mantenimiento descrita asegura que los patrones programados de metilación del ADN se mantengan durante las generaciones

celulares, así como también las metilaciones de novo que se incorporan son debido a alguna regulación fina en el sistema biológico (Gowher y Jeltsch, 2001).

Aunque es muy claro cómo se mantiene y transmite la información Epigenética entre generaciones celulares, no es tan simple dilucidar cómo se transmite a los gametos y así a las siguientes generaciones de la especie.
Se sabe que en los mamíferos, las marcas epigenéticas se borran durante dos fases del ciclo de vida, primero en las células germinales primarias (los precursores de los gametos futuros) en desarrollo y segundo justo después de la fertilización (Fulka H 2004).

Durante la fertilización, los gametos masculinos y femeninos se unen en diferentes estados del ciclo celular y con diferentes configuraciones del genoma. Las marcas epigenéticas del macho se diluyen rápidamente, el ADN masculino es sistemáticamente desmetilado posiblemente a través de 5-hidroximetilcitosina (Hackett JA 2013).

Una investigadora en epigenética de la Universidad de Cambridge, Anne Ferguson-Smith, refiere que es muy difícil imaginar cómo alguien podría tener una herencia epigenética cuando hay un proceso que elimina todas las marcas epigenéticas previas y coloca otras nuevas en la próxima generación (Ferguson-Smith AC 2013).

Hay, sin embargo, partes del genoma que no se limpian, un proceso llamado: *impronta genómica*, que protege la metilación en puntos específicos del genoma que se sabe son importantes para el desarrollo embrionario aunque no se

descarta que en estos sitios se encuentren también los cambios epigenéticos relevantes para el trauma. Si esto es así, las marcas epigenéticas que evaden el borrado durante los eventos de reprogramación tanto cigóticos como en las células germinales primarias, podría permitir la herencia epigenética transgeneracional, pero se requiere más investigación en la intervencíon de la metilación del ADN en la herencia epigenética.

Una reciente investigación de la Dra. Isabelle Mansuy (2014), de la Universidad de Zúrich, Suiza, reveló pruebas sólidas de que los microARN no codificantes (miRNAs) pueden mediar la herencia no mendeliana de rasgos o fenotipos adquiridos a lo largo de la vida y desempeñar un papel importante en la forma en que se heredan los efectos del trauma transgeneracionalmente.

Mansuy, estudio en ratones a través de un modelo que imita las familias desintegradas, o el abuso, la negligencia y el daño emocional que a veces vemos en las personas, llamado MSUS por sus siglas en inglés (maternal stress to unpredictable maternal separation), que utiliza un modelo de ratón de separación materna impredecible combinada con estrés materno impredecible.

En este estudio se informó que las condiciones ambientales que implican estrés traumático en la vida temprana en ratones alteraron la expresión de miRNAs, y las respuestas de comportamiento en la progenie. En estos ratones, las respuestas de comportamiento se ven afectadas a través de las generaciones (Fig. 2). Varios miRNAs se vieron afectados en el suero y el cerebro de los animales traumatizados y su progenie cuando eran adultos, pero también en el esperma de los machos traumatizados. Se examinó el impacto de la exposición al estrés traumático en la vida temprana en los miRNAs no codificantes de esperma utilizando el MSUS, y los análisis de secuenciación profunda revelaron un efecto en varias poblaciones de

miRNAs. Dado que los animales F3 MSUS tienen síntomas de comportamiento alterado similares a los animales F1 y F2 a pesar del nivel normal de miRNAs en espermatozoides en machos F2, es posible que los cambios en los miRNAs que ocurren inicialmente en las células espermáticas se transfieran a otras marcas no genómicas o epigenéticas, como la metilación del ADN o modificaciones postraduccionales de histonas, para mantenimiento y transmisión adicional.

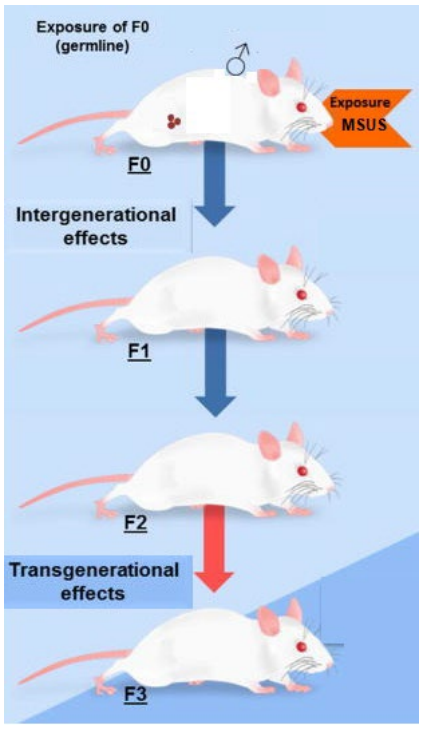


Fig. 2 (Imagen tomada M. Mansuy, 2014. “Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice.” Nat Neurosci.; 17 (5): 667–669).

Un segundo punto interesante de este estudio es que al injectar miRNAs de esperma de machos que recibieron MSUS en ovocitos de tipo salvaje fertilizados (sin MSUS) reprodujo las alteraciones del comportamiento en la descendencia resultante. Estos resultados sugieren fuertemente que los miRNAs son sensibles a los factores ambientales en la vida temprana, y contribuyen a la herencia de fenotipos inducidos por trauma a través de generaciones. Es importante también el concepto

no determinista de la regulación epigenética, dado que éstas ratas criadas con MSUS, con sus memorias epigenéticas traumáticas en sus miRNAs, al ponerlas con madres sin MSUS, comienza una la regulación epigenética hacia un fenotipo más saludable.

CAPITULO II: TEORIA DEL APEGO

II.1 Bases neurobiológicas del apego

El concepto de apego tiene raíces conceptuales en el Imprinting (proceso por el cual las crías de determinadas especies fijan la imagen de determinada figura adulta). Este proceso se da especialmente en aves, las crías nacen con sus sistemas perceptivos y motores prontos y, por lo tanto, pueden moverse y seguir a su objeto maternal rápidamente ("nidífugas"). Por el contrario, el ser humano, se encuentra entre las *especies altriciales*, las crías de estas especies nacen con los mecanismos perceptivos escasamente desarrollados y con poca movilidad, para adquirir las características del adulto deben pasar por un largo proceso de aprendizaje.

Dentro de estas, el período de crecimiento del ser humano es lento y requiere de un largo aprendizaje. Para que él mismo es necesario el proceso de apego, una relación ¨maternal¨ que permita que el hijo sobreviva biológica y psicológicamente.

II.2 El apego como Sistema de Cuidado.

Panksepp(1998), el comportamiento maternal tiene un fuerte componente biológico antes y después del parto. Si bien las interacciones socio-emocionales y cognitivas humanas configuran el comportamiento maternal, sin la intervención de determinados componentes neuroquímicos, hormonales y de neurotransmisión, dichas experiencias carecerían de la intensidad emocional que las caracteriza. Desde el punto de vista evolutivo, estas conductas maternales de sostén (vitales para la supervivencia) se transmitirán a nivel de la especie por medio de mecanismos biológicos hereditarios.

Spitz en los años 40, demostró que el contacto y cuidado humano era tan necesario para sobrevivir para los bebes como el alimento o el abrigo.

Harlow con sus experimentos con primates demostró que los bebés prefieren un muñeco que simula su madre cuando está forrado con materiales cálidos (lana, tela, guata) que cuando solamente es una estructura de alambre. Aunque les implicara la pérdida de alimento. Además, cuando estaban en presencia de la madre "cálida" desarrollaban un comportamiento motor de exploración mucho más intenso.

El desarrollo de esta línea de investigación ha llevado a la búsqueda de los sistemas que conforman el apego, estudiando los cambios psicobiológicos. Estos estudios parten de la base de un sistema neurobiológico que propicia por un lado el acercamiento y el apego, y por otro, activa respuestas desagradables. Los input activadores del sistema provendrían de sistemas sensoriales; predominando en el sistema de acercamiento los somatosensoriales, olfatorios y auditivos, y en el sistema de separación los visuales, vestibulares (posición/equilibrio) y los sensores hipotalámicos de hambre y temperatura.

Panksepp (1998), plantea que el sistema de apego ha evolucionado filogenéticamente de procesos más arcaicos como la fijación al lugar de nacimiento de los reptiles, el mecanismo del dolor y la termorregulación.

Para este autor, las sustancias que controlan estos mecanismos son neuropéptidos como la oxcitocina y la prolactina así como también los opioides endógenos (endorfinas). La oxcitocina es una hormona liberada en el sistema nervioso central por la neurohipófisis que ha sido tradicionalmente estudiada en relación a su papel promotor de las contracciones del útero en el parto y con el

amamantamiento, desde esta perspectiva se ha estudiado su papel iniciador de comportamientos maternales de cuidado en numerosas especies.

Gordon, Zagoory-Sharon, Leckman, & Feldman (2010), en un estudio longitudinal de seis meses de seguimiento con 160 madres y padres que vivían con sus bebés recién nacidos, estudiaron la oxitocina en las parejas mostrando que sus niveles aumentaron durante ese período y encontraron su correlación con los comportamientos de contacto, vocalizaciones afectuosas, estimulación táctil y presentación de objetos.

Panksepp (1998), describe como con la prolactina sucede algo similar. Por otro lado, los opioides internos son neuropéptidos cuya función originaria es calmar el dolor pero cuya presencia también provoca sensaciones placenteras. Los opioides exógenos al organismo, como la heroína, simulan la farmacodinamia de estas sustancias. El autor compara el funcionamiento químico del vínculo social con la adicción a las drogas. Por supuesto, uno de los comportamientos es un proceso natural y humanizador y el otro es una adicción incapacitante a un fármaco. Graves, Wallen & Maestripieri (2002), han corroborado la función de los opioides endógenos en monos (Rhesus), los cuales aumentaban el nivel de su interacción social (aseo por pares) cuando recibían un bloqueador de los mismos (naltrexona). Por otra parte, se puede observar que el desbalance de estos sistemas químicos genera consecuencias psicopatológicas graves.

Panksepp(2006); Young, Liu, & Wang (2008), los componentes del Sistema de Cuidado son: la corteza cingulada, el área septal, los núcleos basales de la estría terminal, la amígdala y algunas áreas del hipotálamo.

La *respuesta de separación* ha sido estudiada en diversas especies tales como las vocalizaciones que realiza la cría cuando es separada de su madre, o el llanto en el ser humano u otras como la pérdida de apetito, de sueño, la irritabilidad o la depresión. Este se denomina *Sistema de Pánico* y su principal neuromodulador es el Glutamato. Más allá de que otros neuromoduladores como la Noradrenalina, la Serotonina y el Factor de Liberación de la Corticotropina (CRF) también modulan a este nivel cuando aumenta su nivel en el sistema nervioso central. Estos mismos neuropéptidos influyen sobre los circuitos que median el comportamiento sexual y el reconocimiento social.

Ferguson, Young, & Insel (2002), estudiaron que ratones que habían sido genéticamente impedidos de producir oxcitocina (knock out) en los bulbos olfatorios, la amígdala y el septum fallaban al reconocer pares familiares y no-familiares.

Cuando se les administraba oxcitocina previo al primer encuentro mejoraban significativamente en esta tarea, mostrando una activación importante en la amígdala media.

Zak, Kurzban y Matzner (2005), demostraron en humanos que el nivel de oxcitocina aumenta cuando una persona cree que otra confía en ella.

II.3 El apego como sistema de regulación

Bowlby (1969), sostuvo que frente a una conducta abusiva de la figura de cuidado, inicialmente las conductas de apego se incrementan para luego establecerse en un *patrón de alejamiento* (que puede derivar en distintos estilos de apego).

Shair, Brake, Hofer, & Myers (1986), otra de estas funciones sería la regulación de la presión sanguínea de la cría a través del amamantamiento. Al parecer, numerosos procesos biológicos del bebé estarían regulados por la figura de apego a través de “reguladores ocultos”. Además, estudiar el comportamiento de apego en base a sus aportes a la regulación fisiológica puede contribuir a explicar la situación paradójica que se da frente a una conducta maternal/paternal abusiva.

Hofer (2001) las *respuestas de separación* no son únicamente la contracara del funcionamiento psicobiológico en las situaciones de apego. De hecho no forman tampoco una unidad sino que cada una de ellas tendría un funcionamiento autónomo. Son denominados de esa manera porque no son identificados como tales a través de la simple observación. Por ejemplo, en ratas se ha estudiado cómo la suspensión experimental del aseo cotidiano de las madres a sus crías disminuye rápida y considerablemente el nivel de hormona del crecimiento de las mismas. Sucede que cuando la madre rata lame a su cría además de higienizarla e inmunizarla, está modulando la sensibilidad de determinados receptores a la serotonina, cuyo funcionamiento a su vez, regula la liberación de la hormona del crecimiento por la hipófisis.

Para Hofer (2006), la hipótesis de la función reguladora del apego puede explicar la respuesta ante situación de abuso de las figuras de cuidado, no solo en función de la ruptura de un vínculo emocional global sino en la desestabilización de aspectos concretos del organismo por la pérdida masiva de reguladores.

Moriceau y Sullivan (2005), desarrollaron un modelo experimental del apego en ratas. Este modelo se basa explícitamente en dos premisas sobre el apego de Bowlby. La primera, es el desarrollo rápido de la conducta de apego hacia el cuidador

y la segunda es la resistencia a extinguir estas conductas aún cuando exista un tratamiento abusivo por parte del mismo.

McLean & Shipley (1991) estudiaron la potenciación del condicionamiento del olor materno por parte de la cría y la resistencia a asociar este olor con un suceso aversivo. Al hacerlo señalan que existe una serie de condiciones anatómicas y funcionales en el sistema nervioso central que sostienen estos procesos y que cambian a partir del décimo día de vida. Esto permite que se produzcan significativos procesos de condicionamiento aún cuando las estructuras protagonistas del aprendizaje en adultos aún no estén totalmente desarrolladas (amígdala, hipocampo y corteza frontal). De manera que este aprendizaje inicial se realizaría a partir de estructuras específicamente orientadas al mismo. En concreto, es posible porque este aprendizaje produce una activación del bulbo olfatorio y su consiguiente modificación estructural y desarrollo postnatal de las proyecciones noradrenérgicas provenientes del locus coeruleus.

Para Moriceau, Raineki, J. D. Holman, J. G. Holman, & Sullivan (2009), el déficit en el condicionamiento aversivo del olor materno puede relacionarse con la inmadurez de la amígdala así como del limitado funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Los autores del modelo sostienen que existe una adecuación del desarrollo del sistema nervioso para adaptarse a los distintos ambientes en los que se encuentra la cría. En un comienzo cuando se encuentra en el nido y no tiene capacidad de movimiento autónomo su supervivencia depende de la proximidad con la figura y esta no puede disolverse aunque la misma desarrolle conductas agresivas.

II.4 Apego y Regulación Epigenética

Champagne y Liu (1997), han demostrado como el comportamiento de la figura de cuidado en ratas modifica la expresión de los genes encargados de expresar los receptores glucocorticoides en el hipocampo. La mayor o menor disponibilidad de estos receptores en esta zona y otras corticolímbicas condiciona el funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HHA).

Este sistema es clave en la activación de las respuestas comportamentales, emocionales, autonómicas y endócrinas a los estresores ambientales. Frente a un estímulo amenazador o estresor el hipocampo actúa sobre el hipotálamo generando la descarga del factor de liberación de la CRF sobre la hipófisis anterior, que a su vez, sintetiza y libera ACTH sobre la corteza suprarrenal. Esta libera distintos glucocorticoides, como el cortisol, que cumple una importante función en el mantenimiento de la respuesta al estrés.

Weaver, Meaney, & Szyf (2006), han mostrado que el nivel de glucocorticoides en sangre es captado por receptores en el cerebro, fundamentalmente en el hipocampo y otras zonas del prosencéfalo. Cuando el nivel de los mismos llega a determinado umbral, el hipocampo inhibe la liberación de CRF, por lo cual a través de un mecanismo de retroalimentación negativa disminuye la respuesta al estrés. De manera que si existe mayor cantidad de receptores en el hipocampo, la retroalimentación negativa se verá incrementada. Y como se expresó anteriormente no es determinismo, puesto que las ratas criadas con malas madres, luego puestas con buenas madres, se asemejan a estas.

La interacción madre-cría a través del lamido tiene un efecto regulatorio en la expresión genética de estos receptores. Sorprendentemente, cuanto más frecuente

sea la conducta maternal de lamido en la primera semana de vida de la cría mayor será la expresión genética de estos receptores y, por lo tanto, menor la respuesta frente a eventos estresantes. Esta regulación es epigenética, es decir, se da a través de modificaciones funcionales del genoma que no involucran cambios en la secuencia de nucleótidos.

De acuerdo a los estudios de Meaney (2010) y su grupo, la transcripción del gen que regula la expresión de los receptores glucocorticoides del hipocampo es alterada por el nivel de serotonina (5-HT). El mismo desencadena la activación de varias proteínas y factores transcripcionales potenciando la acción del promotor en la expresión de dicho gen. Un aumento en los niveles de 5-HT en crías de ratas, producto de un lamido más frecuente en la primera semana de vida, regula en más la expresión genética de los receptores de glucocorticoides.

McGowan et al. (2009), aplicó esta hipótesis al estudio de seres humanos, examinó post-mortem neuronas del hipocampo de víctimas de suicidio con historia de maltrato infantil, sin historia de maltrato y controles. Encontraron diferencias significativas entre los suicidas con historia de maltrato y el resto. Estos tenían menos niveles de ARN mensajero de los receptores glucocorticoides, así como una metilación (silenciamiento) mayor del promotor de la expresión de los mismos (NR3C1). Estos hallazgos relacionan una historia de maltrato en la infancia con una regulación epigenética de los receptores glucocorticoides que promueve una mayor y más sostenida respuesta de estrés ante eventos amenazantes. Este tipo de investigaciones abre un campo nuevo para el estudio de la interacción entre procesos psicológicos y neurobiología. Ya no se trata solamente de conocer las modificaciones que determinadas influencias ambientales tienen en los circuitos neurales y

hormonales, sino que se puede avanzar al estudio de la plasticidad del genoma en si mismo, a través de la regulación epigenética.

Weaver, Meaney, & Szyf en 2006, expresaron que así como los estudios sobre la base molecular de la memoria están permitiendo conocer la función de los cambios en la regulación de la expresión genética en el aprendizaje, los hallazgos sobre la regulación epigenética a través de los comportamientos de apego pueden abrir la puerta para comenzar a entender la interacción entre desarrollo, genética y psicopatología. Actualmente se sabe que los efectos del cuidado maternal en ratas también afectan la expresión del gen GAD1, muy importante en la producción del neurotransmisor GABA y cuyas alteraciones en determinados circuitos neuronales están asociadas a la esquizofrenia.

CAPITULO III: NEUROPLASTICIDAD

III.1 Concepto de la Neuroplasticidad

Años antes de que Sherrington acuñase el término "**sinapsis**" para referirse al proceso que aseguraba la actividad transmisora entre neuronas, Tanzi estipuló que las **memorias asociativas** dependían de transmisiones entre neuronas (Berlucchi y Buchtel, 2008). Lugaro, un discípulo de Tanzi, conectó el concepto de

plasticidad con la hipótesis de **modificabilidad funcional de las sinapsis**, formuladas por su maestro, y con la idea de **neurotropismo** en Cajal.

Sherrington no sólo introdujo el término sino que poco después describió sus propiedades (1900, 1906). Sherrington realizó el fundamental descubrimiento de que no todas las acciones sinápticas son excitadoras sino que también las hay inhibidoras. Su concepto de inhibición central derivó de sus estudios sobre lo que él denominó "**principio de inervación recíproca**" (Cowan y Kandel, 2001, p. 14), según el cual la excitación refleja de las neuronas motoras que activan un grupo de músculos siempre va acompañada por la inhibición de las neuronas motoras que inervan el grupo antagonista de músculos.

Por las mismas fechas, Langley (1921) estaba aportando las primeras pruebas concluyentes de que la transmisión sináptica puede ocurrir por medios químicos, en particular, de que la nicotina actuaba directamente sobre las células ganglionares.

Dale, Loewi y Feldberg establecieron que la acetilcolina era un neurotransmisor químico (Cowan y Kandel, p. 19 y ss.), hasta que Eccles estableció en las sinapsis nicotínicas, una acción excitadora rápida inicial mediada eléctricamente por la acción presináptica y una acción residual prolongada por neurotransmisores como la acetilcolina (Eccles, 1936).

En 1938 Göpfert y Schaefer descubrieron que el **potencial de acción** en la fibra presináptica no conduce directamente a la iniciación de un potencial de acción en la fibra nerviosa postsináptica y junto a Eccles y O'Connor observaron que el potencial de acción era precedido por un potencial de transición más pequeño y lento. De esta manera empezaba a aceptarse que los potenciales probablemente ocurrían

en todos los lugares de la transmisión sináptica pero, frente a la hipótesis eléctrica de Eccles, comenzaba a imponerse la hipótesis de la transmisión química (Kuffler, 1942), zanjándose después la cuestión mediante el reconocimiento de la existencia de ambos tipos de transmisiones.

Paralelamente, la teoría de la **plasticidad sináptica** encontraba resistencias. Por ejemplo, Coghill (1926, citado por Berlucchi y Buchtel, 2008, p. 13) defenderá que la plasticidad será una simple función del crecimiento nervioso, independiente de cualquier actividad o ejercicio del sistema nervioso.

Lashley (1923) también se opuso a la idea de que el aprendizaje o repetido ejercicio neuronal coadyuvaba a la plasticidad sináptica. Este neurólogo, cuya influencia durante dos décadas en la Neuropsicología fue casi total, esgrimía como argumentos en contra, que una respuesta aprendida podía ser ejecutada por circuitos neuronales que nunca habían sido usados durante el proceso de aprendizaje, y que, por otro lado, en los humanos son demasiado numerosos los aprendizajes basados en un solo ensayo (Berlucchi y Buchtel, 2008). Lashley estaba equivocado al pensar que tal aprendizaje no introduce cambios en la transmisión sináptica.

A finales de los años 40 del siglo XX, sin embargo, Konorski (1948) redefinió el concepto morfológico de plasticidad, al establecer que la formación y multiplicación de nuevas junciones sinápticas entre las dendritas de una célula y el soma de otra, generan cambios plásticos.

Un año después, Hebb (1949) consolidó el campo de estudio de forma definitiva al operacionalizar la noción de resistencia sináptica y establecer su famoso postulado del aprendizaje, que ponía de manifiesto los cambios sinápticos como consecuencia de la simultánea activación neuronal. Dicho postulado se funda en el

concepto de **ensamblaje celular**, según el cual se da un proceso de actividad neuronal que reverbera en un conjunto de "circuitos neuronales cerrados" (Frégnac, 1995). La formulación inicial de Hebb requería la convergencia espacial de una neurona con otra y predecía que un período mantenido de correlación temporal entre la actividad presináptica y la postsináptica llevaría a un incremento en la eficacia de la transmisión sináptica.

Sabemos que la activación neuronal activa la expresión de los genes para que puedan producir las proteínas necesarias y así modelar la estructura cerebral. De ese modo, la experiencia modela el funcionamiento de la actividad neuronal del momento y puede potencialmente modelar la estructura en continua mutación del cerebro durante toda la vida. Los recientes descubrimientos de la neurología consideran, de hecho, que el cerebro no pierde la plasticidad, es decir, que permanece abierto a las continuas influencias del entorno durante toda la vida.

Un gran número de genes contienen la información que determinará la estructura fundamental del cerebro humano. Antes del nacimiento se forman los elementos básicos de las estructuras más profundas del cerebro. En el momento del nacimiento, sin embargo, el cerebro está menos formado respecto a todos los demás órganos.

Durante los tres primeros años, se establecerá un número inmenso de conexiones sinápticas, determinadas en primer lugar por el genoma, pero modeladas por la experiencia. Durante la siguiente década, la experiencia creará más conexiones sinápticas a medida que el niño adquiere nuevos conocimientos y habilidades durante el período escolar.

En la adolescencia se produce un importante proceso de «poda», en el cual habrá una selección, por eliminación, de las sinapsis que se habían formado, hasta llegar a las densidades más bajas del adulto. No se sabe mucho acerca de esa «poda» en la adolescencia; sin embargo, algunos autores sostienen que el estrés y las anormalidades genéticas pueden producir una excesiva poda, lo que, en teoría, podría predisponer al adolescente a dificultades de tipo psiquiátrico, incluso la esquizofrenia o los graves trastornos del humor que a menudo se manifiestan sólo a esa edad.

Durante los primeros años de la vida, se desarrollan los circuitos cerebrales básicos, responsables de unos cuantos procesos mentales relacionados con la emoción, la memoria, el comportamiento y las relaciones interpersonales. Dichos procesos incluyen la generación y la regulación de la emoción; la capacidad de « flexibilidad de respuesta o comportamiento atento y reflexivo; el sentido autobiográfico del yo y la elaboración de una «autonarrativa»; la capacidad de comprender y atender a las mentes de los otros, y la habilidad para establecer una comunicación interpersonal. Distintos estudios autónomos sobre el apego dicen que, al parecer, los modelos de comunicación entre el niño y quienes cuidan de él tienen un gran impacto en el desarrollo de esos procesos mentales.

Por lo general, las influencias del entorno modelan el cerebro, alterando la intensidad de las conexiones sinápticas en su interior. Esas alteraciones pueden asumir distintas formas:

1. se pueden reforzar, debilitar o eliminar (podar) las sinapsis formadas por una información codificada genéticamente en un principio.
2. se pueden formar nuevas sinapsis como respuesta a la experiencia.

3. se pueden producir aumentos temporáneos de conexiones entre las neuronas, en caso de memoria a corto plazo o de trabajo.
4. la distribución de mielina (la capa que cubre las fibras nerviosas más maduras) aumenta la conectividad neuronal, aumentando la velocidad de conducción del «potencial de acción» eléctrico a lo largo del axón.
5. independientemente del origen de la sinapsis, la formación genética, las substancias tóxicas, y las experiencias que han causado estrés o distracción mental, pueden llevar a la eliminación de las sinapsis.

La memoria es la forma según la cual la experiencia pasada modela el funcionamiento presente y futuro. Los procesos de la memoria y del desarrollo van, de hecho, juntos. Durante el primer año de vida, el niño dispone de una forma «implícita» de memoria que incluye las formas de memoria emocional, comportamental, perceptiva y quizá corporal (somatosensorial). La memoria implícita encierra también las generalizaciones de experiencias reiteradas, llamadas «modelos mentales» o esquemas. La manera en que actúa el cerebro para recuperar ciertos recuerdos, respondiendo a señales específicas, es también parte de la memoria implícita y se denomina «selección». Cuando se activan los recuerdos implícitos, no dan la sensación interior de que se está evocando algo.

Ellos influyen simplemente en nuestras emociones, comportamientos y percepciones en forma directa, aquí y ahora, sin que seamos conscientes de su conexión con alguna experiencia del pasado.

A mediados del segundo año de edad, con la mielinización de circuitos que unen el Sistema Límbico con la corteza y la adquisición del lenguaje, se comienza a desarrollar en los niños una segunda forma de memoria: la memoria «explícita». Esta

presenta dos formas principales: objetiva (semántica) y autobiográfica (episódica). En ambos tipos de memoria, el recuerdo está asociado a una sensación interior: «estoy recordando algo, ahora». Por lo que se refiere a la memoria autobiográfica, existe también un sentido del yo en un momento del pasado.

Como podemos ver, los niños pequeños tendrán únicamente formas implícitas de recuerdo. Nunca podrán, por tanto, recuperar, en la edad adulta, lo que fue modelado en sus mentes en los primeros meses de su vida. Este es el descubrimiento común, universal, de la «amnesia de la infancia», y se cree que se debe al tiempo, genéticamente determinado, de despliegue de la estructura cerebral, necesario para la formación de la memoria explícita. En particular, la maduración del hipocampo en el lóbulo temporal central no se realiza sino después de cumplido el primer año de edad y parece ser esencial para la codificación explícita. Más tarde, la parte delantera de las regiones frontales neocorticales (parte superior del cerebro) -la zona llamada corteza prefrontal- madurará lo suficiente para permitir que comience la memoria autobiográfica.

Esos descubrimientos nos dicen, entre otras cosas importantes, que, aunque nunca podamos recordar «conscientemente» lo que nos sucedió de muy pequeños, las experiencias que tuvimos con las personas que cuidaron de nosotros tienen un impacto fuerte y duradero en nuestros procesos implícitos. Dichas experiencias, lo hemos visto, abarcan nuestras emociones, comportamientos, percepciones y modelos mentales del mundo de los otros y de nuestro propio mundo. Los recuerdos implícitos codifican lo primero que aprendimos del mundo y modelan directamente nuestras experiencias de aquí y ahora, sin que haya huellas de su origen en los acontecimientos pasados.

Los estudios sobre el desarrollo humano dicen también que no se debe agobiar a los niños pequeños con estímulos sensorios para ayudarles a alcanzar un nivel «normal» de desarrollo cerebral. Los genes aseguran, con una cantidad suficiente de estimulación sensoria, el desarrollo correcto de nuestros procesos básicos de percepción. No es necesario tratar de formar «super-bebés» bombardeando a los niños o a cualquier otra persona- con excesivos estímulos sensoriales.

En cambio, la investigación sobre el apego, y los distintos descubrimientos autónomos de nuestros modernos estudios de genética y de neurobiología del desarrollo, hacen pensar que ese tipo especial de comunicación, en las relaciones emocionalmente cercanas, puede ser el mundo experiencial más importante en el cual se puede formar la mente del niño.

III. 2 Redes Hebbianas

El postulado de Hebb está formulado en términos neurobiológicos y puede reformularse de la siguiente manera : (a) si dos neuronas conectadas por una sinapsis son activadas simultáneamente (sincrónicamente), entonces la fuerza de la sinapsis se ve selectivamente incrementada; (b) si dos neuronas sinápticamente conectadas se activan asincrónicamente, entonces aquella sinapsis es selectivamente debilitada o eliminada. Afirma que las conexiones sinápticas se fortalecen cuando dos o más neuronas se activan de forma contigua en el tiempo y en el espacio. Al asociarse el

disparo de la célula presináptica con la actividad de la postsináptica tienen lugar cambios estructurales que favorecen la aparición de redes neuronales.

Se considera que la regla de Hebb inspiró el concepto de potenciación a largo plazo y los modelos de redes neuronales que explican el aprendizaje y la memoria.

Desde el punto de vista de las neurociencias, la base biológica del aprendizaje reside en la plasticidad neuronal. Este concepto hace referencia a la capacidad que tiene el sistema nervioso de modificar la naturaleza y la fortaleza de las sinapsis, es decir, las conexiones entre neuronas que permiten la transmisión de impulsos electroquímicos.

En las últimas décadas ha adquirido una gran popularidad y un fuerte apoyo científico la hipótesis que defiende que nuestro cerebro almacena información en redes neuronales. La estructura del sistema nervioso y las relaciones entre sus elementos constituyen la información que procesamos; el recuerdo, por su parte, consiste en la activación de estas redes.

El origen de este tipo de planteamientos se remonta directamente a una hipótesis concreta: *la teoría de la asamblea celular de Donald Hebb*. El estudio de las redes neuronales, que constituye un marco de trabajo nuclear en la neurociencia cognitiva actual, se ha desarrollado en torno a los principios básicos propuestos por este autor.

En el año 1949 el psicólogo Donald Hebb (en Dubourdieu Nasi, 2017) desarrollo una teoría pionera: afirmó que si el axón de la neurona A está suficientemente cerca de la célula B y contribuye de forma repetida a dispararla, ciertos cambios estructurales o metabólicos aumentarán la eficacia de tal sinapsis.

En concreto, esto provocaría la aparición de botones terminales, o el agrandamiento de otros ya existentes, en el axón de la neurona presináptica; estos se encontrarían en contacto directo con el soma de la célula postsináptica. La asociación física y funcional entre distintas neuronas daría lugar a asambleas celulares “redes neuronales”.

De este modo, cuanto más fuerte sea la contingencia entre la activación neuronal y un determinado tipo de estimulación, mayor será la probabilidad de que las redes neuronales relevantes disparen impulsos al volver a producirse el estímulo. Esto explica también por qué la práctica o el repaso dificultan que las sinapsis se debiliten (como sucede en el olvido).

Para que esto suceda, propuso Hebb, es necesario que la primera neurona se active inmediatamente antes que la segunda; si el disparo neural se produce al mismo tiempo en ambas células, en cambio, no se da causalidad en la sinapsis, por lo que la conexión no se fortalecería del mismo modo.

No obstante, esta ley explica sólo el fortalecimiento de las asociaciones, y no su formación. Así, el aprendizaje se basa en la consolidación de sinapsis preexistentes, determinadas fundamentalmente por variables de tipo biológico y genético. Según Hebb cada circuito neuronal se puede relacionar de forma directa con una actividad aprendida.

La propuesta de Hebb tuvo un fuerte impacto en la neuropsicología, llegando a constituir el núcleo de muchos planteamientos desarrollados en las décadas posteriores, y sigue siendo una referencia muy importante en este campo en la actualidad.

A principios de los años 70 se descubrió la existencia de un mecanismo muy relevante para el aprendizaje: la potenciación a largo plazo, que consiste en la consolidación de los recuerdos a través de la experiencia repetida. Así, la memoria a corto plazo se asienta por cambios estructurales (expresión de genes, síntesis de proteínas y cambios en las sinapsis).

La validación de este modelo dio apoyo a la tesis fundamental de Hebb, determinando las bases biológicas concretas que explican su ley. Hoy en día también sabemos con certeza que la potenciación a largo plazo se limita exclusivamente a las neuronas que están activas a la vez, y que si varias sinapsis convergen en la misma neurona estas se fortalecen aún más.

Una de las aplicaciones más recientes de la regla de Hebb se relaciona con las neuronas espejo, que se activan tanto cuando ejecutamos una conducta como cuando vemos a otro ser vivo haciendo lo propio y se entienden como la base de la empatía y de la teoría de la mente. Se ha descubierto que las sinapsis relevantes se fortalecen siguiendo la ley de Hebb.

Las redes asociativas hebbianas son una base importante que se considera en la estrategia de la Psicoterapia Integrativa Pnie (PI PNIE), para debilitar circuitos facilitadores de respuestas con técnicas cognitivas e interpersonales y de integración cuerpo mente, para su no repetición y habilitación de nuevos circuitos.

TERCERA PARTE: EL PROCESO DE RESILIENCIA

CAPITULO I: CONCEPTO DE RESILIENCIA APLICADO A LAS NEUROCIENCIAS

La resiliencia es la capacidad humana para enfrentar, sobreponerse y salir fortalecido o transformado por experiencias adversas. El término proviene de la física, y alude a la elasticidad de un material, que puede resistir un choque o el impacto de un objeto contundente. La incorporación de este concepto a las ciencias sociales y de la salud es relativamente reciente, debemos tener en cuenta que es un concepto complejo.

En sus comienzos la resiliencia se la consideró como una habilidad para desarrollar una adaptación exitosa en un individuo expuesto a factores biológicos de riesgo o eventos de vida estresantes.

Tras pasar el tiempo se adoptó el término resiliencia para caracterizar a aquellos sujetos que a pesar de nacer, vivir y convivir con circunstancias adversas y disfuncionales, lograban desarrollarse de forma óptima.

La mirada de la medicina y psicología por muchos años se vio muy distorsionada centrándose en la psicopatología del paciente, en sus problemas, alteraciones, y debilidades, en la actualidad nos encontramos frente a un cambio de paradigma, donde se considera la resiliencia como una excelente herramienta para afrontar activamente y exitosamente en los procesos de Salud y Enfermedad. Las características de esta incluyen: factores sociales, psicológicos y biológicos (genéticos y epigenéticos).

Adoptar la resiliencia es enfatizar los recursos de la persona para superar la adversidad dando un rol protagonista al sujeto, presentando características tales como: confianza básica, tolerancia a la frustración, frustración óptima, separación-individualización, flexibilidad ante los cambios, auto-conocimiento, trabajar en sus fortalezas, aceptación, adaptación del aprendizaje como parte del proceso de una situación adversa, siendo consciente que nadie es inmune al sufrimiento.

Algunas investigaciones presentan claras evidencias que la resiliencia deja una impronta en la fisiología y anatomía cerebral, los sujetos con alta resiliencia demuestran un incremento de la calidad y cantidad de conexiones cerebrales.

El cerebro como órgano central en la elaboración y la realización de la respuesta al estrés, es por lo tanto, el responsable de generar y ejecutar los mecanismos de resiliencia.

Éste nos permite al organismo percibir un conjunto de estímulos que responden a los distintos tipos de estímulos estresantes (ambientales y biológicos), adoptando tanto respuestas fisiológicas como conductas complejas propias del ser humano.

Los cambios plásticos (neuroplasticidad) estructurales y funcionales propios del cerebro resiliente permiten mejor adaptación frente al estrés, posibilitando la recuperación de las funciones afectadas.

Los modelos experimentales desarrollados en animales de laboratorio han demostrado que las primeras etapas del desarrollo son significativos en la regulación de respuestas conductuales, emocionales, biológicas y hormonales al estrés. Un buen apego temprano favorece el desarrollo de un mayor umbral de tolerancia al estrés, con menores niveles de hormonas como el cortisol y adrenalina que en su aumento desproporcionado serían potencialmente dañinas para el organismo y un aumento en el tono basal de serotonina.

Nuestra mente interpreta las distintas situaciones que vivimos y envía mensajes a todo el cuerpo a través de la red PNIE, con sus hormonas y neurotransmisores, y de esta manera impacta o modifica el medio interno. La red PNIE y la respuesta inmune actuarían llevando información del medio externo a las células. Cuando hay sobrecarga alostática, se produciría una desregulación de las respuestas centrales, favoreciendo una hiperactivación de los mediadores de estrés.

Los factores genéticos como los epigenéticos serían los responsables de generar las bases amortiguadoras de los sujetos.

El Dr. Boris Cyrulnik, considera a la resiliencia como el arte de metamorfosear el dolor, para proveer de un sentido, un significado, aunque se tenga heridas en el alma. Si la persona no le encuentra un sentido a lo ocurrido, al dolor, no hay trasformación, por lo que el sujeto quedara atrapado en su herida emocional, y no habrá habido resiliencia. Por lo que se limitará repetir pautas sin superarlas. Cyrulnik la distingue como proceso de desarrollo humano que combina experiencias de adversidad con adaptación positiva. Para entender dicho fenómeno utiliza el concepto de **"oxímoron"**, que consiste en reunir dos términos de sentido opuesto para generar un nuevo significado. Es decir, que el sujeto al recibir un gran golpe va a generar un gran contraste y se adaptará dividiéndose, por una parte el sujeto sufrirá el impacto, mientras que la otra parte, la más sana, le encuentra un sentido es decir logra sobrellevar la adversidad construyendo una salida vital para superar lo acontecido. Es como un proceso defensivo. El oxímoron es lo característico de una persona herida pero resistente, es la capacidad de ver la maravilla del dolor.

Cyrulnik, considera que la resiliencia se construye desde la infancia, si es que se desarrolla el apego seguro temprano, necesita de un adulto que le manifieste una seguridad afectiva .En el caso que no se genere, también es posible que se estructure en cualquier momento de la vida con algún *tutor de resiliencia*, porque en términos de la misma, las posibilidades de estructuración y de reestructuración no cesan nunca.

El afecto incidirá entre un 70 u 80 por ciento de la misma. Plantea que hay dos factores para promoverla: la adquisición de ***Recursos internos*** como la habilidad para establecer relaciones sociales, verbales, de afecto, desde los primeros años etc.

y los ***Recursos externos***: los tutores de resiliencia, como la madre o el padre, el instituto, profesionales, pareja etc. Todos estos recursos externos funcionan mejor cuando se trabajan en equipo.

Factores Internos:

- ➢Personalidad rebelde y luchadora.
- ➢Persona activa.
- ➢Capacidad de reflexión y de responsabilidad.
- ➢Capacidad de amar.
- ➢Confianza en las personas.

Factores Externos:

- ➢Familia o tutores de apoyo.
- ➢Mantener una relación firme y estable con al menos uno de los padres.
- ➢Lazos afectivos.

Características de las personas Resilientes.

- ➢Alto coeficiente intelectual y una notable habilidad para resolver problemas.
- ➢Afrontan la realidad con recursos variados.
- ➢Poseen buena aptitud para manejar relaciones interpersonales.
- ➢Su voluntad y capacidad de planificación es grande.
- ➢Sentido del humor amplio y positivo.
- ➢Tienen, en general, más autoestima e independencia y menos tendencia a la desesperanza que el resto de los niños.

Sin lugar a dudas la resiliencia es un concepto que se encuentra en permanente evolución. El espectro de disciplinas interesadas en la misma ha aumentado hasta el punto de hacer de ella una actividad multidisciplinaria por excelencia, que recolecta saberes de distintas áreas: psicología, antropología, sociología, medicina, economía, trabajo social, derecho, ciencias de la educación.

La resiliencia permite una nueva epistemología del desarrollo humano, que enfatiza el potencial y los recursos de la persona, transmitiendo un optimismo realista y una mirada esperanzadora, en los aspectos de Salud y Enfermedad.

Desde la PNIE se enfatiza el concepto propuesto por estos autores, en que tras una adversidad se logra realizar una construcción positiva. Los estudios indican que la figura de otro que de confianza y esperanza ha sido fundamental, la importancia de la alteridad. Eso fue lo que Emmy Werner (psicóloga norteamericana) observó en su estudio epidemiológico en la isla de Hawái, donde estudio a un grupo de 700 niños que habían sido expuestos a situaciones adversas.

La presencia de una figura compensatoria de contención (adulto que dio protección y aliento) en su desarrollo, posibilitó la amortiguación de las vivencias de estrés en los niños; esto incidió en la disminución de síntomas como la ansiedad, depresión y favoreció su salud bioemocional. (Dubourdieu, 2014).

El tono basal de serotonina amortigua las respuestas de estrés operando como inhibidor del CRH, hormona del estés.

El terapeuta podrá oficiar como tutor de resiliencia, y es con la técnica interpersonal de “andamio expansivo” que puede realizar esta tutoría a través de personas del entorno del sujeto. Ésta técnica se utiliza como un puente habilitador de bienestar replicando en el afuera los aprendizajes vinculares y de análisis y

procesamiento de los estímulos. El objetivo de la misma es el debilitar o disolver facilitaciones psicofísicas, que interfieren en el bienestar presente. (Dubourdieu y Nasi, 2017).

CAPÍTULO II:
BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA RESILIENCIA

En el campo de la neurociencia se plantea que el cerebro es el órgano ejecutor central del sistema biológico responsable de la resiliencia, además de ser el encargado de regular los mecanismos neurobiológicos (cognitivos y psicológicos) vinculados con la respuesta al estrés y la resiliencia.

Si bien en un principio el estrés constituye un mecanismo fisiológico necesario, especialmente durante la etapa aguda (estrés agudo), el estrés crónico induce alteraciones en el cerebro y en todo el organismo.

Sterling Eyer (1988), introduce el concepto de Alostasis refiriéndose al proceso activo mediante el cuál el organismo responde a los cambios diarios, manteniendo la homeostasis.En aquellos casos en los que la magnitud del cambio supera nuestra carga alostática, el cuerpo sufre consecuencias a nivel de las funciones fisiológicas, psicológicas y conductuales.

Sabemos que el cerebro es un órgano dinámicos y plástico en el que un importante número de neurotransmisores, neuropéptidos, neurotrofinas, citoquinas y hormonas se pone en juego con el propósito de mediar las respuestas biológicas inducidas por el estrés. Estos mediadores se caracterizan por cumplir tanto funciones biológicas y metabólicas, como funciones más complejas de condicionamiento conductual.

La evidencia sugiere que los determinantes de la resiliencia son complejos e incluyen factores sociales, psicológicos y biológicos (genéticos y epigenéticos).

Podemos entonces considerar a la resiliencia como una función o propiedad compleja de los sistemas biológicos, que opera en los diferentes niveles o sistemas de organización de los seres vivos (desde el nivel molecular y celular hasta el nivel social y de adaptación ambiental). La resiliencia permite al organismo adaptarse a las situaciones y a los cambios permanentes; por un lado, mantiene la homeostasis de las funciones biológicas principales, y por el otro, hace posible que el sistema regrese a un estado previo de funcionamiento fisiológico y adaptativo, cuando un factor estresante provoca daño o alteración.

Los cambios plásticos estructurales y funcionales propios del cerebro sano permiten la adaptación frente al estrés, posibilitando la recuperación de las funciones afectadas, lo que implica resiliencia (plasticidad adaptativa). La recuperación de la neurogénesis en el giro dentado junto con la remodelación dendrítica hipocampal constituyen los principales cambios estructurales que han sido vinculados a funciones de resiliencia, estos cambios estructurales se ven alterados durante el estrés prolongado, lo que afectaría negativamente la resiliencia neuronal.

Diversas situaciones clínicas, ambientales y neurobiológicas aumentan la neurogénesis, como por ejemplo el ejercicio físico, los estrógenos y el ambiente enriquecido. Como contrapartida, la disminución de la neurogénesis se asocia a procesos patológicos.

II.1 Mediadores Neuroquímicos de la Plasticidad Adaptativa

Un número considerable de distintos neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos están involucrados en funciones de plasticidad adaptativa y por lo tanto están relacionados con la resiliencia, otros podrían aumentar el riesgo de daño (vulnerabilidad).

II.1.a Neurotransmisores

La noradrenalina, la serotonina y la dopamina ejercen, a través de las vías de proyección, efectos moduladores sobre la neurotransmisión central. La

noradrenalina (NA) es liberada por el locus coeruleus (LC) y está directamente relacionada con las funciones que mantienen el estado de alerta. Como neurotransmisor principal del sistema nervioso simpático, la NA regula las funciones neurovegetativas simpáticas. La hiperactividad del LC ha sido vinculada a una mayor susceptibilidad al estrés, facilitando los estados de hipervigilancia, los estados de ansiedad crónica y la depresión. Las funciones relacionadas con la resiliencia serían entonces aquellas que reducen la actividad del LC y, por lo tanto, la actividad adrenérgica.

La *serotonina* es una indolamina que regula diversas funciones corticales vinculadas a la adaptación al estrés. Actúa a través de los receptores 5-HT1A mediando efectos ansiolíticos y sobre los 5-HT2, mediando efectos ansiogénicos. Se ha demostrado que la hipercortisolemia disminuye el binding del 5-HT1A, y que una alta actividad del 5-HT1A facilita la recuperación.

La *dopamina* actúa directamente sobre la conducta y la respuesta al estrés, ya que regula funciones de recompensa y de motivación. El hallazgo de bajos niveles de dopamina en la corteza prefrontal y en el núcleo acumbens ha sido asociado a déficits cognitivos, ansiedad y miedo. A nivel cortical y subcortical, la dopamina está involucrada en la supresión de las crisis epilépticas, pudiendo ejercer funciones vinculadas con la resiliencia frente a este tipo de estrés.

II.1.b Hormonas

El *factor hipotalámico liberador de corticotrofina* es clave en la mediación de la conducta de miedo. Además de iniciar la señal del eje hipotálamo-hipofisario para la liberación de ACTH y de cortisol, el CRF *per se* aumenta el estado de alerta a partir de la inhibición neurovegetativa. Se ha comprobado que el aumento persistente del

CRF predispone a condiciones como el TEPT (Trastorno de Estrés Post-Traumático), depresión, ansiedad, anhedonia y miedo.

El *cortisol* es el principal mediador de la respuesta al estrés y se encarga de movilizar la energía celular, mantener el estado de alerta y focalizar la atención. Se ha demostrado ampliamente que la hipercortisolemia crónica se asocia a depresión, y que desde el punto de vista clínico provoca resistencia a la insulina, osteoporosis e hipertensión, entre otros trastornos.

La *dehidroepiandrosterona* es una hormona muy interesante a la hora de hablar de resiliencia, ya que ejerce una acción antiglucocorticoidea y contrarresta los efectos del cortisol, incluidos los deletéreos. La DHEA es una hormona especialmente vinculada con la resiliencia, y se ha demostrado que altos niveles en la relación DHEA/Cortisol pueden prevenir procesos de enfermedad.

Los *estrógenos* disminuyen la actividad del eje hipotálamo-hipófiso- adrenal. Sin embargo, la exposición a largo plazo podría reducir el binding de 5-HT1A, por otra parte, los efectos agudos atenúan la respuesta al estrés. Se ha demostrado que los estrógenos inducen la expresión de BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) y NPY (neuropéptido Y), mediadores clave en la neuroplasticidad, por lo que se comportarían como neuroprotectores y favorecedores de las funciones vinculadas a la resiliencia.

II.1.c Neuropéptidos

El *factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)* es una neurotrofina que induce, entre otras acciones, la expresión del NPY y que ejerce efectos positivos sobre la neurogénesis, el aprendizaje y la memoria. El BDNF forma parte de la familia

de las neurotrofinas, moléculas que intervienen en el trofismo neuronal. El primer representante de las neurotrofinas descripto fue el factor de crecimiento derivado del nervio (FCN), descubierto por Rita Levi-Montalcini en 1951. Este hallazgo dio comienzo a una nueva etapa en el conocimiento de la neurobiología, al demostrar que las neuronas son las constructoras de sus propias redes y que para ello utilizan mecanismos dinámicos altamente complejos.

Los niveles de neurotrofinas son clave a la hora de hablar de resiliencia. Se postula que las concentraciones de neurotrofinas en sangre y en el tejido cerebral se correlacionan con el estado global de vulnerabilidad a padecer enfermedades psiquiátricas, existiendo un rango de variabilidad normal por fuera del cual, ya sea por exceso o por déficit, la vulnerabilidad individual aumenta.

Se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro y ha sido involucrado en la fisiopatogenia de diferentes enfermedades neuropsiquiátricas como la epilepsia del lóbulo temporal y la enfermedad de Alzheimer y en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. También se encuentra alterado en el síndrome de Rett y en la depresión.

El *neuropéptido Y* es un péptido que se libera como cotransmisor y tiene la propiedad de inhibir la transmisión de las fibras musgosas. De esta manera, el NPY ejerce efectos anticonvulsivantes y neuroprotectores en el hipocampo, relacionados con una mayor resiliencia del sistema. El BDNF y el NPY actúan en forma asociada ya que el BDNF induce la producción y liberación de NPY.

II.1.d Opioides Endógenos- Dinorfina

La *dinorfina* es un péptido derivado de la proopiomelanocortina, que contiene una leuencefalina amino terminal y constituye un ligando endógeno para los receptores opiáceos K. La dinorfina ejerce diversas funciones homeostáticas en el organismo, como la regulación del dolor, la actividad motora, la función cardiovascular, la temperatura, la conducta alimentaria y la respuesta al estrés. Se postula que la dinorfina mediaría los estados emocionales negativos ante el estrés (componente disfórico del estrés). De esta manera, la dinorfina podría ser considerada un mediador neurobiológico que afectaría en forma negativa a la resiliencia emocional.

II.1.e Orexina (Hipocretina)

La *orexina* deriva exclusivamente del hipotálamo lateral, desde donde es proyectada hacia todo el cerebro, distribuyéndose ampliamente en áreas vinculadas al estado de alerta, la motivación y el estrés. La orexina interactúa con sitios receptores de membrana acoplados a proteína G y ejerce funciones mediadoras de la activación de la respuesta al estrés y del estado de alerta, y del aumento de la memoria durante el período agudo. La orexina y el CRF tienen acciones recíprocas, siendo ambos mediadores neurobiológicos de la respuesta al estrés. Su activación excesiva, al igual que ocurre con el CRF, estaría asociada a una merma en la resiliencia del sistema.

II.1.f Vasopresina (ADH)

La *ADH*, clásicamente conocida por sus propiedades sistémicas antidiuréticas, ejerce acciones específicas en el sistema nervioso central, actuando principalmente sobre los núcleos supraquiasmático y supraóptico del hipotálamo, el locus coeruleus y la amígdala. Los efectos sobre la amígdala estarían vinculados a los estados de estrés y de ansiedad asociados a la abstinencia de drogas como la

heroína y el etanol. Los antagonistas del receptor para vasopresina V1 tienen efectos ansiolíticos y protectores, favoreciendo las funciones de resiliencia emocional.

II.2 Genoma-Ambiente en la Resiliencia

La forma en la cual las hormonas y los diferentes mediadores biológicos pueden actuar sobre las funciones cerebrales es a través de la modulación de las funciones de plasticidad neuronal. El tejido cerebral tiene la habilidad de modificar permanentemente su estructura y función, lo que se conoce como neuroplasticidad. El estrés ha demostrado afectar la plasticidad del hipocampo, provocando cambios cerebrales que han sido vinculados con funciones de protección del daño por un lado, y con afectación del aprendizaje y las emociones, por el otro. Sin embargo, no todos los sujetos tienen el mismo riesgo de desarrollar una determinada patología ante el estrés prolongado, y algunos se muestran naturalmente más resilientes que otros frente a las mismas adversidades del medio. Tanto los factores genéticos (genoma) como los epigenéticos (epigenoma) serían los responsables de generar estas diferencias.

II.2.a Factores Genéticos

No se han determinado aún con exactitud los factores genéticos involucrados en la resiliencia al estrés. Sin embargo, algunos sistemas como el serotoninérgico han sido especialmente estudiados por su relación con las funciones de resiliencia del SNC.

En el sistema serotoninérgico, el polimorfismo del gen que codifica para la proteína recaptadora de serotonina (SERT o serotonin transporter) ha sido considerado un marcador de resiliencia. La variante alélica corta (short, S) se asocia

a una menor eficiencia en la función recaptadora del neurotransmisor, con implicancias negativas para las respuestas frente al estrés. La situación contraria se ha observado con la variante alélica larga (long, L), que se asocia a una mejor respuesta al estrés y una mayor resiliencia del sistema. Los sujetos LL (portadores de dos alelos L) serían los más resilientes, mientras que los portadores de dos variantes S (SS) serían los menos resilientes, quedando en un situación intermedia los LS.

Otros factores genéticos que han sido relacionados con la resiliencia son aquellos que afectan a la transcripción de los receptores para mineralocorticoides y glucocorticoides y la relación MG/GC existente entre ambos.

II.2.b Factores Ambientales

El genotipo requiere, para su correcta expresión, una influencia adecuada del medio ambiente. Los factores epigenéticos son todos aquellos cambios moleculares que afectan al ADN sin modificar el código genético (secuencia del ADN que determina el genoma), pero que alteran el grado de expresión de un gen determinado.

El primer mecanismo epigenético descripto fue la metilación del ADN (agregado de un grupo metilo al nucleótido de citosina). También se ha descripto la modificación covalente de las histonas, como la metilación de los residuos lisina y la fosforilación de los residuos serina. Dichos cambios afectan la estructura de la cromatina, provocando el silenciamiento o la activación de genes específicos que

regulan la expresión genética. El conocimiento de los mecanismos epigenéticos aplicado a la resiliencia nos aportará una herramienta muy útil a la hora de prevenir enfermedades de diferente índole.

CUARTA PARTE: ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PNIE

La estrategia terapéutica PNIE se centra en la comprensión y abordaje del proceso de salud-enfermedad, en la intermodulación de los sistemas del organismo y en las dimensiones del ser humano. Influyen en el funcionamiento de los mismos tanto estímulos internos (biológicos, pensamientos, emociones, memorias bioemocionales conscientes o inconscientes) como externos, provenientes del vínculo con el entorno físico-ambiental y socio-cultural.

La neuro y PNIE Plasticidad, superando la concepción determinista, otorgan un fundamento científico para el desarrollo de una estrategia terapéutica que incluye experiencias correctivas y enriquecedoras.

En los procesos Psicoterapéuticos que contemplen la convergencia temporal presente, pasado, expectativas de futuro como la Psicoterapia Integrativa PNIE , mediante diferentes técnicas, se incita al paciente a trabajar aspectos de su historia, de su biografía, que han llevado a conformar su ser, en todas sus dimensiones PNIE, activando así, sus memorias bioemocionales consciente o inconscientemente.

Es a través del trabajo en conjunto, sumado a las devoluciones por parte del profesional, la persona comenzará a realizar nuevas conexiones neuronales, conexiones más saludables, permitiendo que con la acción repetida se genere nuevas redes, que conllevará a una reestructuración cognitiva.

Se fomenta en la persona su umbral de resiliencia, compensando a su vez lo que no hubo, y en muchos casos nos colocamos como tutores de resiliencia cuando hubo patologías por déficit generando un nuevo apego de forma constructiva.

A continuación nos remitiremos a exponer el abordaje terapéutico PNIE, en su área de Psicoterapia Integrativa (PI.PNIE).

Las tres fases de la estrategia PI.PNIE son:

1 Fase Didáctica mediante la Técnica de Biopsicoeducación.

La tarea Biopsicoeducativa, realizada por el psicólogo como por los otros profesionales tratantes busca que el paciente comprenda el funcionamiento de la red PNIE, la incidencia en la salud de los factores socioemocionales y biológicos que incluye las conductas basales o hábitos de vida, y su funcionamiento como ser integral y cómo se relacionan los diferentes factores intervinientes en los procesos salud-enfermedad. La técnica principal en la Fase Didáctica es la Biopsicoeducación, para lo cual podemos utilizar: la palabra, dibujos, videos, biblioterapia, etc. Esta

comprensión favorecerá la adherencia a los tratamientos que se propongan, siendo un primer paso en el proceso de cambio.

Ésta fase es compartida por todos los agentes de salud de las diferentes disciplinas, donde se procura una comunicación entre todos los integrantes del equipo, buscando una intervención y comprensión desde la visión del Supraparadigma PNIE multidimensional, compartido en forma transdiciplinaria (Dubourdieu, Nasi, 2017)

La biopsicografía es una herramienta muy importante, presente en las demás fases (evaluación diagnóstica y en el tratamiento). En ella se explicaran aspectos biológicos, factores psico-emocionales y socio-ecológicos que favorecen el estado de enfermedad, además de su abordaje terapéutico.

2. Fase de Evaluación Diagnóstica multidimensional.

Esta fase aporta también al tratamiento a través de la toma de conciencia de aquellos factores y hábitos de la vida del paciente que es necesario modificar o desarrollar para favorecer el proceso hacia la salud y el mantenimiento de la misma.

Cada disciplina implementará diferentes estrategias y técnicas diagnósticas desde su enfoque. Desde el área médica será importante la necesidad de realizar una evaluación diagnóstica realizada por un—psicoterapeuta, a partir de la Biopsicoeducación sobre la intermodulación cuerpo mente y entorno y la red PNIE.

La primer consulta puede realizarse en forma conjunta con el médico-psicólogo y profesionales de otras especialidades de la salud, por ejemplo, un nutricionista u otro profesional. Tras presentar el motivo de consulta se acuerda con paciente la estrategia terapéutica que incluye la evaluación del área psicológica del paciente. La PI.PNIE utiliza técnicas cognitivas, conductuales, interpersonales, sistémicas, de integración cuerpo – mente, entre otras (Dubourdieu y Nasi, 2017).

Mediante éstas técnicas se habilitarán experiencias correctivas y se promoverá el bienestar integral. La herramienta fundamental es el vínculo con el paciente.

3. Fase de Tratamiento mediante Principios de Influencia

Luego de haber realizado la Biopsicoeducación que habilita un diagnóstico multidimensional, en base a este se inicia el proceso de Tratamiento per se a través de los principios de influencia. Tomando los diferentes factores de estrés o formas de funcionamiento patógenas o disfuncionales, así como también factores o recursos que será beneficioso desarrollar para potenciar la salud de la persona.

Los principios de influencias son técnicas, acciones, palabras, etc., que tienen el efecto de influir positivamente en los aspectos de salud del paciente. Éstas no son aleatorias son intencionales, el profesional ejecutará una elección de las mismas, de

acuerdo a las características del consultante. La suma de influencias habilita experiencias correctivas o potencia recursos en cada una de las dimensiones proporcionando una fuerza de cambio que permitirá garantizar una mejor calidad de vida para el paciente.

El Abordaje de cada estresor identificado desde todas las dimensiones favorece el proceso de neuroplasticidad, reforzando redes positivas y debilitando vías que favorecen el estado de enfermedad (Dubourdieu, 2014).

En todas las fases se consideran cinco dimensiones:

1. **Dimensión Biológica:** Aspectos genéticas y adquiridas. Funciones de los sistemas y conductas basales (alimentación, sueño, ejercicio, eliminación, relajación).
2. **Dimensión Cognitiva:** Procesamiento de los estímulos, creencias, pensamientos, distorsiones cognitivas, conductas y repertorio de habilidades.
3. **Dimensión Psico-Emocional Vincular:** Facilitaciones tempranas por circuitos hipersensibilizados, emociones personalidad, funcionamiento psíquico, mecanismo de afrontamiento y defensas, vínculos afectivos, red social de sostén.

4. **Dimensión Socio Ecológica:** Factores socioculturales, impactos ambientales, sensoriales y socio económicos, estilo de vida y recursos comunitarios.
5. **Dimensión espiritual-Trascendental:** Sentido y propósito de vida, motivaciones, espiritualidad, valores.

Este enfoque apunta a modificar factores patógenos y de riesgo, y potenciar factores de salud en las cinco dimensiones descritas e indefectiblemente todas las áreas del sujeto están involucradas, aunque la sintomatología se presente más evidente en una de ellas.

Desde la PI.PNIE se procurará identificar aquellos factores que desde distintas dimensiones han contribuido a la enfermedad, para implementar estrategias terapéuticas tanto a nivel de la Biopsicoeducación como de la Evaluación diagnóstica y del Tratamiento per se. Es decir que desde la PI.PNIE se considera fundamental tratar los aspectos psicoemocionales (entre ellos las memorias bioemocionales conscientes o inconscientes) como factores co-participes en el curso de la enfermedad y procesos hacia la salud.

De esta forma, se buscará modificar los factores de estrés identificados en cada dimensión, considerando factores biológicos y conductas basales, sistema de creencias, o mecanismos defensivos inapropiados adquiridos por el paciente a lo largo de su historia, sus emociones y vínculos afectivos, estilo de vida y bienestar.

El tratamiento incluye también el aprendizaje y ejercitación práctica de técnicas de integración cuerpo-mente. Se utilizan técnicas de relajación, relajaciones guiadas, aprendizaje de técnicas de Mindfulness o de conciencia plena en el aquí y

ahora, técnicas armonizadoras o el sincroenergizador cerebral con visualizaciones positivas, la elección de estas técnicas se da según se crea conveniente para cada paciente en particular (Dubourdieu y Nasi, 2017).

CONCLUSIONES

A lo largo de esta revisión bibliográfica hemos corroborado la necesidad de un abordaje integral del ser humano y sus circunstancias, por parte de los distintos profesionales del equipo de salud, compartiendo un marco de comprensión integral de los procesos de salud y enfermedad.

Desde el enfoque integrativo PNIE se propone una mirada holística del sujeto, como una unidad psique - soma - ámbito con interrelaciones sistémicas de las distintas dimensiones que lo conforman. Este nuevo paradigma abre paso a una herramienta de salud como lo es la resiliencia, donde adopta al sujeto en su rol protagónico para el fortalecimiento de sus capacidades de resistencia y superación, en donde “el otro” que infunde confianza y esperanza, tiene un rol fortalecedor como tutor de resiliencia.

En la estrategia terapéutica se evalúan factores de estrés y de protección en cada dimensión y se observa la modificación de memorias bioemocionales (circuitos no concientes) y factores facilitadores de respuestas a través de la biopsicografía, técnicas cognitivas e interpersonales, diálogo socrático o reflexión, e integración cuerpo mente, para habilitar nuevas redes y circuitos para respuestas más saludables.

Desde la Epigenética se consideran las formas de interacción que se dan entre los genes y el medio ambiente (entorno-ambioma) de manera continua, resultando en modificaciones a nivel de la expresión genética, siendo la epigenética propuesta como un intérprete entre el ambiente externo e interno del sujeto y la genética, permitiendo diferentes interpretaciones del código genético dependiendo de las condiciones variables en las que se lo interprete.

Las experiencias de vida que atraviesa todo individuo van grabando rastros para toda su vida así como también para su descendencia. Estos rastros o memorias bioemocionales, se pueden transmitir inter y transgeneracionalmente en los gametos como lo sugiere los estudios de M. Mansuy, 2014, a través de los miRNAs, dado su sensibilidad a los factores ambientales en la vida temprana, contribuyendo a la herencia de fenotipos inducidos por trauma a través de generaciones. Esta herencia epigenética tiene el potencial de ser modificada a través del abordaje de cada estresor identificado desde las distintas dimensiones, favoreciendo el proceso de neuroplasticidad, reforzando redes positivas y debilitando vías que favorecen el estado de enfermedad.

Por ejemplo, el fortalecimiento el tono basal serotoninérgico derivado de experiencias compensatorias permitirá una amortiguación del impacto de las

situaciones estresantes, teniendo en cuenta que en todos los fenómenos convergen el presente, pasado y futuro.

Este nuevo conocimiento entre la interacción del ambiente externo e interno y la expresión de nuestros genes que llamamos epigenética, es el eslabón que faltaba para seguir transitando hacia el cambio del paradigma reduccionista/mecanicista, por uno multidimensional más flexible, y abre nuestras mentes a que lo recibido no tiene por qué ser una fatalidad, un propósito por el que se está condenado a la repetición, sino que se puede vivir como una oportunidad de transformación personal y de responsabilidad con la propia expresión genética y con la de nuestras generaciones futuras.

Referencias bibliográficas

Aisemberg, E coord. (2012) Cuerpo en Escena .Bs Aires: Ed. Lumen SRL.

Baddeley,A.D.; Hitch,G.(1974) Working Memory. ELSAVIER,vol.8,pg. 47-89.Psicology of learning and motivation.

Berezikov,E.,Cuppen,E. y Plasterk,R.H. (2006). Approaches to micro RNA discovery. *Nature Genetics, 38*, Suppl.: S2-S7.

Berluchi,G.;Buchtel(2009)Neuronal plasticity: Historical roots and evolution of meaning. Exp. Brain Res. ;192(3):307-19.

Brettier, E. (1942) Historia de la Filosofía, Introducción General, La filosofía en oriente, períodohelénico, período helenístico romano .Bs Aires: Editorial Sudamericana

Bonet, J. (2013). Pnie. Cuerpo, cerebro y emociones.1a Edición.Buenos Aires.

Bowlby, J. (1958). The nature of the child´s tie to his mother. International Journal of Psycho-Analysis, 39, 350- 373.

Bredy, T.W., Lin, Q., Wei, W., Baker-Andresen, D. y Mattick, J.S. (2011). Micro RNA

regulation of neural plasticity and memory. Neurobiology of Learning and Memory, 96, 89-94.

Berezikov, E., Cuppen, E. y Plasterk, R.H. (2006). Approaches to micro RNA discovery. *Nature Genetics, 38*, Suppl.: S2-S7.

Bertalanffy ,L.(1968) General System Theory: Fundations, development, applications. New York

Candel M.(1999).Demócrito y Epicuro: El átomo como elemento y como límite ontológico. CONVIVIUM

Canguilhem, G. (1970) Lo normal y lo Patológico. México, España: Siglo veintiuno editores,Argentina, Colombia.

Castés Boscán,M. (2014). Descubre el poder de tu sistema inmunológico y toma el control de tu salud.

Castés, M. (2016). Descubre el poder de tu sistema inmunológico y toma el control de tu salud.3a Edición.Venezuela.Gráficas Lauki.

Celnikier Fabio, (2007) [en línea], formato html. Disponible en: http://www.epigenetica.org

Craik,F.I.M.; Lockhart,R.S.(1972) Leveles of precessing a framework for memory reserch. Journal of V.L. and V.B.

Cyrulnik, Boris, La maravilla del dolor, Barcelona, Granica, 2001.

D´Alessio,L.(2015) Mecanismos Neurobiológicos : Resiliencia. BsAs.Ed. Polemos.

Damasio,A.R.(2001)La sensación de lo que ocurre. Cuerpo y emoción en la construcción de la consciencia. Ed. Depate. Madrid.

Damasio, Antonio R., *Descartes´Error. Emotion, Reason and the Human Brain*, A Grosset/Putnam Book, G.P. Putnam´s Sons, New York 1994; versión española: *El error de Descartes.*

Del Rey, P.;Rodríguez, E.; Sáncer,A. y Tayó,N. (2014) Efectos del trauma ancestral silenciado. [en línea], formato pdf. Disponible en: https://www.epbcn.com/pdf/del%20rey-rodriguez-sancer-tayo/2014-05-10-Efectos-del-trauma-ancestral-silenciado.pdf

Dias, B . G. y K J. Ressler , « Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations », Nature Neuroscience , 2014.

Diccionario de la Lengua Española. (1992). Real Academia Española. Madrid: Vigésima Primera Edición.

Diccionario de Medicina Mosby. (1995). Océano. España.

Dubourdieu, M. (2014) Psicoterapia Integrativa PNIE. 3a Edición. Montevideo. Editorial Psicolibros Waslala.

Dubourdieu, M., Nasi L. (2017) Cancer y Psico-Neuro-Inmunologia *CLINICA INTEGRATIVA EN ONCOLOGIA*

Ferguson-Smith AC, Grossniklaus U, Kelly WG, Pembrey M, Lindquist S (2013) , "Herencia epigenética transgeneracional: ¿qué importancia tiene?" *Nat Rev Genet* 14 (3): 228-35

Freud, S. (1939 [1934-38]). *El Moisés y la religión monoteísta*. En S. Freud *Obras completas*. Vol. XXIII. Buenos Aires: Amorrortu editores.

Freud, S. (1913). *Tótem y tabú*. En S. Freud *Obras completas*. Vol. XIII. Buenos Aires: Amorrortu editores.

Fulka H, (2004). "Pattern of DNA methylation in human zygotes and developing embryos". Reproduction (Cambridge, England). 128 (6): 703-8.

Garcia Barreno,P.(2008) El legado de Hipócrates: Los grandes temas de la medicina.

Grobstein, O. (1973) La estrategia de la vida, Niveles de organización. Madrid: Editorial Blume http://resiliencia.cl/opi http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862009000200014 Kuper Enrique, desde la Neuroplasticidad a la Resiliencia, Ed.Polemos 2004.

Gowher, H., Jeltsch, A., 2001. Enzymatic properties of recombinant Dnmt3a DNA methyltransferase from mouse: the enzyme modifies DNA in a nonprocessive manner and also methylates non-CpA sites1. Journal of Molecular Biology 309 (5), 1201–1208.

Guy,S.C.;Cahill,L.(1999)The role of overt rehearsal in enhanced conscious memory of emotional events. Consciosness and cognition : An international journal.8(1),114-122.

Hackett JA , 2013,. Dinámica de la metilación del ADN durante el ciclo vital de los mamíferos. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 5 de enero; 368 (1609): 20110328. doi: 10.1098 / rstb.2011.0328.

Handbook of Epigenetics, 2011. The New Molecular and Medical Genetics. Elsevier Inc. DOI:10.1016/B978-0-12-375709-8.00033-2.

Harlow, H. F. & Zimmermann, R. R. (1958). The development of affective responsiveness in infant monkeys. *Proceedings of the American Philosophical Society, 102,*501 -509.

Hackett JA, 2013. "Dynamics of DNA demethylation of the germ line and deletion of the print through 5-hydroxymethylcytosine". The science, 339 (6118): 448-52.

Hebb, D.O. (1949). Wiley, ed. *The Organization of Behavior* (en inglés). New York.

Hebb, D.O. (1961). «Distinctive features of learning in the higher animal». En J. F. Delafresnaye. *Brain Mechanisms and Learning* (en inglés). London: Oxford University Press.

Hebb, D.O.; Penfield, W. (1940). «Human behaviour after extensive bilateral removal from the frontal lobes». *Archives of Neurology and Psychiatry* (en inglés) **44**: 421-436.

Joseph,R(1996)Neuropsychiatry, neuropsychology and clinical neuroscience: Emotion, evolution, cognition, language, memory, brain damage and abnormal behavior. 2a Ed.Baltimore,M.D.,US:Williams and Wilkins.

Kandel E, (Jessell Th, Schwartz J H. Neurociencia y con- ducta. Madrid. Prentice Hall. 1997.

Kleinsmith, L.J.; Kaplan,S.(1963)Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval. Journal of experimental psychology.65,190-193.

Kuper Enrique(2004) Desde la Neuroplasticidad a la Resiliencia. Ed.Polemos.

Laplanche,J. y Pontails,J. (1981) Diccionario de Psicoanálisis. Barcelona: Editorial Labor.

Laplanche J. y Pontalis J. (1996). *Diccionario de Psicoanálisis*. Barcelona: Editorial Paidós

Linder, J. (1992) Anuario de Psicosomática. Tomo I Volumen III. Montevideo: Ed. Roca Viva.

Lipton , B . H ., y S . Bhaerman , La biología de la transformación , La Esfera de los libros , Madrid , 2010 .

Laplanche J. y Pontalis J. (1996). *Diccionario de Psicoanálisis*. Barcelona: Editorial Paidós

LeDoux, J. E. (2000). Emotions Circuits in the Brain. Annual Review of Neuroscience, 23, 155-184.

Maney, M.J.;Weaver(2006)Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offsprings that are reversible in adulthood. Proceedings of the national academy of sciences of the us.103(9),3480-3485

Manciaux M. y col., “ la resiliencia: resistir o rehacerse , Ed. Gedisa 2003.

Mansuy M., 2014. “Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice.” Nat Neurosci.; 17 (5): 667–669.

McLean, P. (1955). The limbic system (“visceral brain”) and emotional behavior. Archives of Neurology & Psychiatry, 73, 130–134.

Maclean,P.D.(1949)Psychosomatic disease and the visceral brain: Recent developments bearing of the Papez thorn of emotion. Psychosomatic medicine.11,338-353.

Mc. Ewen B., Physiology and Neurobiology of Stress and adaptation: Central Role of the Brain, Physiol Rev 87: 873-904,2007.

Mc. Ewen (2000). Allostasis and allostatic load: Implications for Neurosychopharmacolohy, Neuropsychopharma, 22, 107-124.

Mc. Ewen(2006)Protecting and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. Dialogues Clin. Neurosci. 8(4),367-81.

Mc. Donald,R.J.;White,N.M.(1993)A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala and dorsal striatum. Behavioral Neuroscience.107(1),3-22.

Mondolfo, R. (1942) El Pensamiento Antiguo. Historia de la filosofía GRECO-ROMANA, Desdelos Orígenes hasta Platón, Tomo I, 7ma Edición. Bs Aires: editorial Losada. (A)

Mondolfo, R. (1942) El Pensamiento Antiguo. Historia de la filosofía GRECO-ROMANA, Desde Aristóteles hasta los Neoplatónicos, Tomo II, 7ma Edición. Buenos Aires: Editorial Losada. (B)

Panksepp, J. (1998). Series in affective science. Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions. New York, NY, US: Oxford University Press.

Peña, Clelia de la, y Víctor M. Loyola De la genética a la epigenética. La herencia que no está en los genes / Clelia de la Peña, Víctor M. Loyola; pról. de Manuel L. Robert. — México: FCE, SEP, Conacyt, 2017.

Pilar del Rey, Eva Rodríguez, Ana Sáncer y Núria Tayó, (Mayo de 2014) Efectos del trauma ancestral silenciado, [en línea], formato pdf. Disponible en: https://www.epbcn.com/pdf/del%20rey-rodriguez-sancer-tayo/2014-05-10-Efectos-del-trauma-ancestral-silenciado.pdf

Piaget, J. (1991). Seis estudios de Psicología. (Trad. J. Marfá). Barcelona: Labor.

Platón (1979), Obras completas. España: Aguilar Ediciones

Popper Karl, (Eccles J) El Yo y su cerebro. Barcelona. Edi- toriallabor. 1982.

Popper Karl, El cuerpo y la mente. Barcelona Paidós. 1997.

Reik , W ., y A . Surani , Genomic imprinting , Oxford University Press , Oxford , 1997 .

Reik , W ., y J . Walter , « Genomic imprinting : parental influence on the genome », Nature Reviews Genetics , 2 (1), 2001 , p . 21

Saetrom, P., Snøve, O. Jr. y Rossi, J.J. (2007). Epigenetics and micro RNAs. *Pediatr Res;* 61: 17R-23R.

Schacter,D.(1990)Introduction to ¨Implicit memory: Multiple perspectives ¨ Bulletin of the Psychology Society.

Schmolck,H.; Buffalo;Squire(2000)Memory distortions develop over time: Recolections of the OJ Simpson trial verdict after 15 and 32 months. Deparment oj Psychiatry,University of California,San Diego,USA.

Skiner,M.(2014). El caso de la herencia de los cambios epigenéticos en los cromosomas.

Skinner Michel, Scientific American (Agosto 2014). El caso de la herencia de los cambios epigenéticos en los cromosomas. [en línea], formato html. Disponible en: https://www.scientificamerican.com/article/the-case-for-inheritance-of-epigenetic-changes-in-chromosomes/

Solomon, G. (2001) Segundo Congreso Virtual de Psiquiatría, Interpsiquis. Mesa Redonda:Psicosomática, 1Febrero – 7 Marzo, 2001. Recuperado de http://psiconeuroinmunoendocrinologia.com

Soriano,C.M.;Blanch; Redolar Ripoll; Garcia; Martinez(2007)Fundamentos de Neurociencia Ed.UOC.Pg 309.

Soria, C. (2005). Endofenotipos: La encarnación del entorno. *Epigénesis: Vulnerabilidad a la ansiedad y a la depresión*. Simposio Gador Buenos Aires. Recuperado de: http://www.gador.com.ar/wp-content/uploads/2015/04/herencia_epigenetica.pdf.

Spitz, R.A. (1945). Hospitalism Solicitud de la Génesis de Condiciones Psiquiátricas en Temprana Niñez. Estudio Psicoanalítico de Niño, 1, 53-74

Sterling,P; Eyer,J.(1988)Allostasis:A new paradigm to explain arousal pathology. Fisher,S.;Reason,S editors.Handbook of life stress, cognition and health. New York.Pg 629-49.

Temin, H. M., y S. Mizutani, “Viral rna–Dependent dna Poly merase: rna–Dependent dna Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus”, Nature, 226 (5252): 1211-1213, 1970.

Tollefsbol, T.O., Hardy, T.M,. 2011. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. Epigenomics 3 (4), 503–518.

Vaissière, T., Sawan, C. y Herceg, Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res;* 659: 40-8

Villanueva,E.(1995)Cuaderno 1 de Cognia:Mente-cuerpo.

Watson , J . D ., y F . H . Crick , « The structure of DNA . In Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology », Cold Spring Harbor Laboratory (18), 1953 , pp . 123-131 .

Zak, P. J., Kurzban, R., & Matzner, W. T. (2005). Oxytocin is associated with human trustworthiness. Hormones and behavior, 48(5), 522-7.

Zhang, T.-Y., & Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. Annual review of psychology, 61, 439-66.