Check for updates

https://doi.org/10.47993/gmb.v49i1.1144

Psiconeuroendocrinoinmunología: Una revisión paraguas de las interacciones mente-cuerpo, biomarcadores neuroendocrinos-inmunológicos e implicaciones clínicas

Psychoneuroendocrinoimmunology: An Umbrella Review of Mind–Body Interactions, Neuroendocrine-Immune Biomarkers, and Clinical Implications

Rosa Esmeralda Ortega Villa[1,a], Diana Isabel Espinoza Morales[2,b], Araceli Zazueta Cárdenas[1,c], Juan Antonio Lugo-Machado[1,d], Julio Manuel Medina Serrano[1,e]

Resumen

La psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI) estudia las interacciones entre factores psicológicos, el eje neuroendocrino y el sistema inmune. **Objetivo:** Evaluar si intervenciones mente-cuerpo (mindfulness, yoga, relajación) en adultos con condiciones clínicas, comparadas con atención estándar o ninguna intervención, modulan biomarcadores (IL-6, TNF-α, PCR, cortisol, CD4+) y mejoran el bienestar psicosocial.

Material y métodos: Revisión paraguas de revisiones sistemáticas publicadas entre 2015-2025 en cinco bases de datos. Se incluyeron 16 revisiones. Calidad evaluada con AMSTAR 2, certeza con GRADE, y se exploró sesgo de publicación.**Resultados:** Se observaron reducciones pequeñas a moderadas en marcadores inflamatorios y cortisol, así como un leve aumento de CD4+ en VIH. La certeza fue baja o muy baja para inflamación e inmunidad, y moderada para cortisol. **Conclusión:** Las prácticas mente-cuerpo son prometedoras, pero se requieren ensayos multicéntricos rigurosos para fortalecer la validez traslacional.

Palabras claves: neuroendocrinología, neuropsicología, psicología, psiconeuroinmunología, sistema inmunológico.

Abstract

Psychoneuroendocrinoimmunology (PNEI) studies the interactions between psychological factors, the neuroendocrine axis, and the immune system. **Objective:** To evaluate whether mind-body interventions (mindfulness, yoga, relaxation) in adults with clinical conditions, compared to standard care or no intervention, modulate biomarkers (IL-6, TNF-α, CRP, cortisol, CD4+) and improve psychosocial well-being. **Material and methods:** Umbrella review of systematic reviews published between 2015–2025 across five databases. Sixteen reviews were included. Quality was assessed with AMSTAR 2, certainty with GRADE, and publication bias was explored. **Results:** Small to moderate reductions in inflammatory markers and cortisol were observed, as well as a slight increase in CD4+ in HIV patients. Certainty was low or very low for inflammation and immunity, and moderate for cortisol. **Conclusion:** Mind-body practices are promising, but rigorous multicenter trials are required to strengthen translational validity.

Keywords: neuroendocrinology, neuropsychology, psychology, psychoneuroimmunology, immune system.

Recibido el
17 de agosto de 2025
Aceptado
02 de junio de 2026
[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, ciudad obregón Sonora, México.
[2]Universidad de Sonora campus Cajeme, Ciudad Obregón Sonora, México.
[a]https://orcid.org/0000-0003-2497-8428
esme1968@yahoo.com
[b]https://orcid.org/0009-0002-2629-1734
dianaiem@hotmail.com
[c]https://orcid.org/0009-0006-4690-1412
aracelizazuetacardenas2@gmail.com
[d]https://orcid.org/0000-0003-4864-8546
otorrinox@gmail.com
[e]https://orcid.org/0000-0002-0092-994X
juliomedinas@yahoo.com.mx
***Correspondencia:**
Juan Antonio Lugo Machado
Correo electrónico:
otorrinox@gmail.com
DOI:
https://doi.org/10.47993/gmbv49i1.1144

La psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI) es una disciplina emergente e interdisciplinaria que estudia la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso (central y autónomo), el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), el sistema endocrino y la inmunidad, explorando cómo factores psicológicos como el estrés, la ansiedad, la depresión y las alteraciones del sueño modulan la homeostasis y la susceptibilidad a la enfermedad[1,2]. Esta red integra señales neuroquímicas (p. ej., catecolaminas y cortisol) con mediadores inmunitarios (p. ej., citocinas), constituyendo un marco biopsicosocial para comprender la influencia del psiquismo sobre procesos inflamatorios y respuestas inmunológicas[1,2].

La evidencia proveniente de meta-análisis y estudios experimentales indica que los estresores psicológicos reorganizan la función inmunitaria de forma dependiente del tiempo y la intensidad: el estrés agcélulas NK) y atenúa parcialmente la inmunidaudo potencia la inmunidad innata (p. ej., aumento de d adaptativa, mientras que el estrés crónico se asocia con inmunosupresión global y un desplazamiento de perfiles de citocinas de Th1 (celular) hacia Th2 (humoral) mediado por cortisol[1]. Este patrón se acompaña de la activación de vías neurales y humorales, incluyendo fibras simpáticas hacia órganos linfoides y la liberación de epinefrina, norepinefrina y cortisol, que actúan sobre receptores leucocitarios modulando la distribución y función de las células inmunes; además, las conductas inducidas por estrés contribuyen a la modulación inmune[1].

En el plano de biomarcadores, citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF-α aumentan bajo activación inmunitaria e

inflamatoria, y su perfil se relaciona con los niveles de cortisol, especialmente durante estrés repetido o crónico. Esta interacción endocrina-inmune ayuda a explicar la presencia de inflamación de bajo grado relacionada con comorbilidades cardiovasculares, metabólicas y mentales[2]. Por otro lado, intervenciones mente-cuerpo han mostrado capacidad moduladora: en practicantes de mind-body training (MBT) se observó aumento de IL-10 (antiinflamatoria) bajo condiciones de baja IL-6/TNF-α, correlaciones positivas entre IL-10 y las razones catecolaminas NE/E y DA/E, así como un posible "reajuste" del diálogo neuroinmune hacia una respuesta adaptativa más eficiente[3].

Estas observaciones empíricas convergen con los modelos PNEI, según los cuales el estrés agudo genera una redistribución adaptativa de células inmunes para conservar energía ante la respuesta de "lucha o huida", mientras que el estrés crónico erosiona esta adaptabilidad y promueve desbalances de citocinas que perpetúan estados inflamatorios2. La creciente evidencia científica en este campo subraya la necesidad de abordar la salud desde un enfoque integrador, que considere los complejos vínculos entre mente, sistema nervioso, endocrino e inmunológico[4].

Relevancia para una revisión sistemática: dada la expansión acelerada de literatura interdisciplinaria, una revisión sistemática en PNEI es oportuna para: (1) integrar hallazgos sobre la direccionalidad y magnitud de los efectos del estrés (agudo, naturalista, crónico) sobre parámetros inmunitarios y endocrinos; (2) mapear tendencias en biomarcadores (IL-6, TNF-α, IL-10, cortisol, catecolaminas y razones NE/E, DA/E) y sus correlaciones clínicas; (3) identificar vacíos metodológicos, como la heterogeneidad de diseños, tamaños muestrales reducidos, el énfasis en adultos jóvenes, la falta de seguimientos longitudinales y de análisis diferenciados por sexo; y (4) explorar oportunidades de investigación traslacional, incluyendo intervenciones mente-cuerpo estandarizadas, evaluación multimodal (endocrina, inmune y conductual) y aproximaciones multiómicas[1,2].

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo evaluar si las intervenciones mente-cuerpo —como el mindfulness, el yoga y las técnicas de relajación— aplicadas en adultos con condiciones clínicas, en comparación con la atención estándar o la ausencia de intervención, generan modulaciones significativas en biomarcadores neuroendocrino-inmunológicos (IL-6, TNF-α, PCR, cortisol, CD4+) y contribuyen a la mejora del bienestar psicosocial, particularmente en relación con la ansiedad, la depresión y la calidad de vida.

Metodología

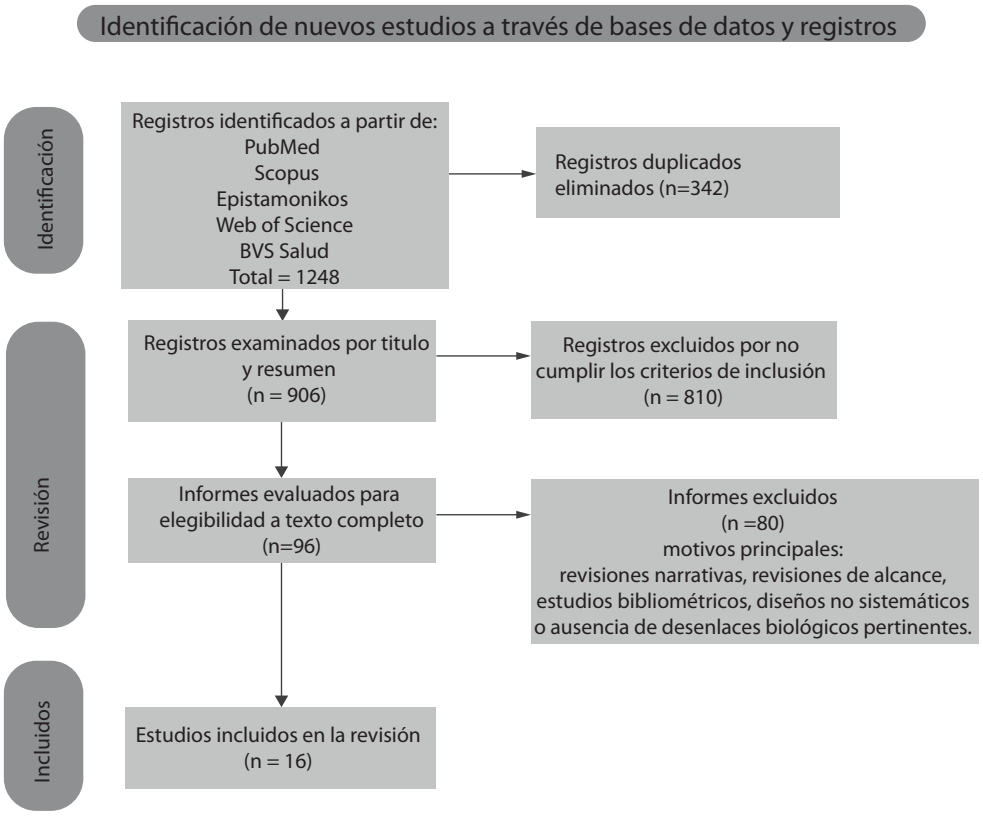
Se realizó una revisión paraguas de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, llevada a cabo de forma independiente por dos revisores, con el propósito de integrar la evidencia científica existente en psiconeuroendocrinoinmunología y así identificar los principales hallazgos, tendencias y vacíos de investigación en este campo emergente. La estrategia de búsqueda se diseñó siguiendo las directrices de PRISMA[4,5] y se aplicó en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, Epistemonikos, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Web of Science (WOS), en los idiomas inglés y español, para el periodo comprendido entre enero de 2015 y agosto de 2025. Se emplearon términos controlados y de texto libre relacionados con psiconeuroendocrinoinmunología/neuroinmunología, estrés psicológico (por ejemplo: stress, anxiety, depression, emotion*, sleep, mindfulness, meditation) y marcadores inmunitarios e inflamatorios (immune*, cytokine*, interleukin*, inflammation, "C-reactive protein", cortisol, etc.), combinándolos mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT), truncamientos y búsqueda de frases (uso de comillas), y adaptando la sintaxis específica a cada motor de búsqueda., para guiar la búsqueda de documentos relevantes en las bases de datos electrónicas PUBMED, Scopus, Epistemonikis, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Web of Science (WOS), en el idioma inglés y español, con las palabras clave:

La ejecución de la estrategia de búsqueda en las cuatro bases de datos (PubMed, Scopus, BVS y WOS) entre enero de 2015 y agosto de 2025 arrojó un total de 1,248 registros. Tras eliminar duplicados (n = 342), se tamizaron 906 títulos y resúmenes con la ayuda de la herramienta Rayyan, de los cuales se excluyeron 810 por no cumplir los criterios de inclusión. Se recuperaron 96 artículos para evaluación a texto completo, y finalmente se incluyeron 16 revisiones sistemáticas (con o sin metaanálisis) que abordaban explícitamente intervenciones mente-cuerpo y biomarcadores neuroendocrino-inmunológicos. La calidad metodológica de las revisiones incluidas, evaluada con AMSTAR 2, mostró que 6 (37.5%) eran de alta calidad, 8 (50%) de calidad moderada y 2 (12.5%) de baja calidad. La certeza de la evidencia, calificada con GRADE, fue baja o muy baja para los biomarcadores inflamatorios y la mejora de CD4+, y moderada para la reducción del cortisol.

Criterios de inclusión: Revisiones sistemáticas (con o sin metaanálisis) publicadas en inglés o español, cuyo título y alcance abordaran explícitamente la intersección entre factores psicológicos o intervenciones mente-cuerpo, y marcadores inmunológicos y/o endocrinos relevantes en PNEI.

Criterios de exclusión: Se excluyeron artículos que no fueran revisiones sistemáticas (por ejemplo, revisiones narrativas, revisiones de alcance o estudios bibliométricos) o que estuvieran en idiomas distintos al inglés o español. También se excluyeron aquellos trabajos que, tras lectura completa, no analizaban los desenlaces biológicos de interés o no seguían metodología sistemática.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de identificación, selección e inclusión de revisiones sistemáticas.



Fuente: elaboración propia.

Análisis de subgrupos y sensibilidad: No se realizó ningún análisis de subgrupos ni de sensibilidad dentro de esta revisión paraguas, debido al número limitado de revisiones sistemáticas incluidas (n = 16) y la heterogeneidad sustancial entre ellas en cuanto a intervenciones, poblaciones y desenlaces evaluados. Esta diversidad impidió definir grupos comparables o aplicar análisis estratificados significativos. Por ello, los hallazgos se presentaron tal como fueron reportados en cada revisión, acompañados de consideraciones cualitativas sobre su consistencia y confiabilidad.

Desenlaces principales: Los desenlaces de interés se centraron en cambios en biomarcadores inmunoendocrinos clave. En particular, se consideraron principales los niveles de interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), proteína C-reactiva (CRP), cortisol y recuento de linfocitos CD4+, dado su uso frecuente como indicadores en estudios PNEI. Asimismo, se recogieron datos sobre otras variables biológicas (p. ej., catecolaminas, otras citocinas) y clínicas (p. ej., síntomas de ansiedad, depresión, calidad de vida) reportadas en las revisiones incluidas.

Extracción de datos: Dos revisores llevaron a cabo de forma independiente la extracción de datos de cada estudio incluido, empleando un formato preestablecido. Se extrajeron información sobre las características de cada revisión (autores, año, ámbito poblacional y clínico), el número de estudios primarios y participantes incluidos, las intervenciones evaluadas, los desenlaces investigados y los resultados principales (estimaciones de efecto, intervalos de confianza y significación estadística, cuando estuvieran disponibles). Las discrepancias en la extracción de datos fueron discutidas entre los revisores y resueltas por consenso. Si no se alcanzaba acuerdo, se recurrió a un tercer revisor. Las discrepancias entre revisores fueron discutidas y resueltas mediante consenso; en caso de no alcanzarse acuerdo, se recurrió a la participación de un tercer revisor independiente, asegurando así la validez y consistencia del proceso de extracción.

Síntesis de los resultados: Dada la heterogeneidad en las poblaciones, las intervenciones y los desenlaces reportados en las distintas revisiones sistemáticas, se realizó principalmente una síntesis narrativa de los hallazgos. Los resultados de

cada revisión incluida se resumieron de forma cualitativa, enfatizando patrones consistentes y discrepancias entre estudios. Adicionalmente, cuando fue apropiado, se complementó la narración con análisis estadísticos cuantitativos. En particular, se exploró la agregación de los resultados de metaanálisis disponibles: para desenlaces comunes, se emplearon modelos de efectos aleatorios utilizando los programas Review Manager (RevMan 5.4). La heterogeneidad estadística se evaluó mediante el estadístico I2 y el estadístico Q de Cochran, interpretando valores altos de I2 (por encima de 50%) como indicativos de heterogeneidad sustancial. Asimismo, se examinó la heterogeneidad clínica y metodológica comparando las diferencias en poblaciones, tipos de intervención y medidas de desenlace entre las revisiones.

Evaluación del sesgo de publicación: Se investigó la posible presencia de sesgo de publicación a través de la inspección visual de gráficos de embudo (funnel plots) y mediante la prueba de regresión de Egger para asimetría. Dado que varias revisiones incluidas contenían metaanálisis con un número limitado de estudios primarios, estos análisis se llevaron a cabo de manera exploratoria a nivel de la presente revisión paraguas, considerando cada estudio incluido (o cada metaanálisis principal dentro de ellos) como unidad de análisis. Los resultados de Egger se consideraron significativos con $p \leq 0,05$.

Análisis de subgrupos y sensibilidad: No se realizó ningún análisis de subgrupos ni de sensibilidad dentro de esta revisión paraguas. Esto se debe a la marcada diversidad entre las revisiones incluidas en cuanto a intervenciones, poblaciones y desenlaces evaluados, lo cual impidió definir grupos comparables para análisis estratificados. Del mismo modo, el número relativamente limitado de revisiones incluidas (n = 16) y la variabilidad metodológica entre ellas dificultaron la realización de análisis de sensibilidad significativos. Se optó por presentar los hallazgos tal como fueron reportados en cada revisión, acompañados de consideraciones cualitativas sobre su consistencia y confiabilidad.

Evaluación de la calidad de la evidencia: La calidad metodológica de las revisiones incluidas se evaluó con la herramienta AMSTAR 2, clasificando el nivel de confianza en los resultados de cada revisión (alto, moderado, bajo o críticamente bajo) según la presencia de debilidades en dominios críticos (por ejemplo, ausencia de protocolo, evaluación incompleta del sesgo en estudios primarios, etc.). Adicionalmente, se aplicó el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para calificar la certeza global de la evidencia aportada por las revisiones incluidas. La evaluación GRADE se llevó a cabo por desenlace y considerando cada cuerpo de evidencia (conjunto de estudios primarios análogos dentro de las revisiones) para los principales biomarcadores de interés. Se examinaron los cinco dominios GRADE: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirectitud, imprecisión y sesgo de publicación. A cada conjunto de evidencia se le asignó un nivel de certeza inicial (asumiendo estudios aleatorizados como alta) que luego se disminuyó en presencia de limitaciones serias en dichos dominios. Los resultados de esta evaluación se resumieron en tablas de "Resumen de hallazgos" (Tabla GRADE, ver Tabla 2).

Registro del protocolo: El protocolo de esta revisión sistemática paraguas fue registrado en la base de datos PROSPERO (ID: CRD420251117766) antes de llevar a cabo las búsquedas. No se realizaron enmiendas posteriores al protocolo registrado, el cual es de acceso público a través de la plataforma PROSPERO.

Interpretación de tamaños de efecto

Para la interpretación de los tamaños de efecto reportados en las revisiones incluidas, se adoptaron umbrales estandarizados según las recomendaciones metodológicas para revisiones sistemáticas. Los tamaños de efecto se interpretaron como pequeños (g o d de 0,2 a <0,5), moderados (0,5 a <0,8) o grandes (≥0,8) en el caso de medidas estandarizadas como el Hedges' g o Cohen's d [6]. Para estudios que utilizaron medidas de razón como el riesgo relativo (RR) o la odds ratio (OR), se consideraron efectos pequeños aquellos entre 1,2 y 1,5, efectos moderados entre 1,5 y 2,0, y grandes cuando superaban 2,0, de acuerdo con la guía GRADE [7]. Estos umbrales se emplearon para facilitar la interpretación clínica de los hallazgos, particularmente en dominios como la ansiedad, la depresión o los biomarcadores neuroendocrino-inmunológicos, y se usaron como criterio complementario para evaluar la relevancia de los resultados y establecer juicios de certeza de la evidencia.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

La evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se realizó mediante la herramienta AMSTAR 2, lo que permitió identificar fortalezas y limitaciones críticas en su diseño y ejecución. De los 16 estudios evaluados, 6 revisiones (37.5%) fueron clasificadas como de alta calidad metodológica, incluyendo trabajos como los de Mészáros Crow et al. 16, Sanada et al.[15], Schakel et al.[21], Renna et al.[20], Pascoe et al.[19] y Rogerson et al.[8]. Estas revisiones se caracterizaron por seguir protocolos preestablecidos, aplicar criterios de selección claros, realizar evaluaciones rigurosas del riesgo de sesgo y emplear métodos estadísticos apropiados.

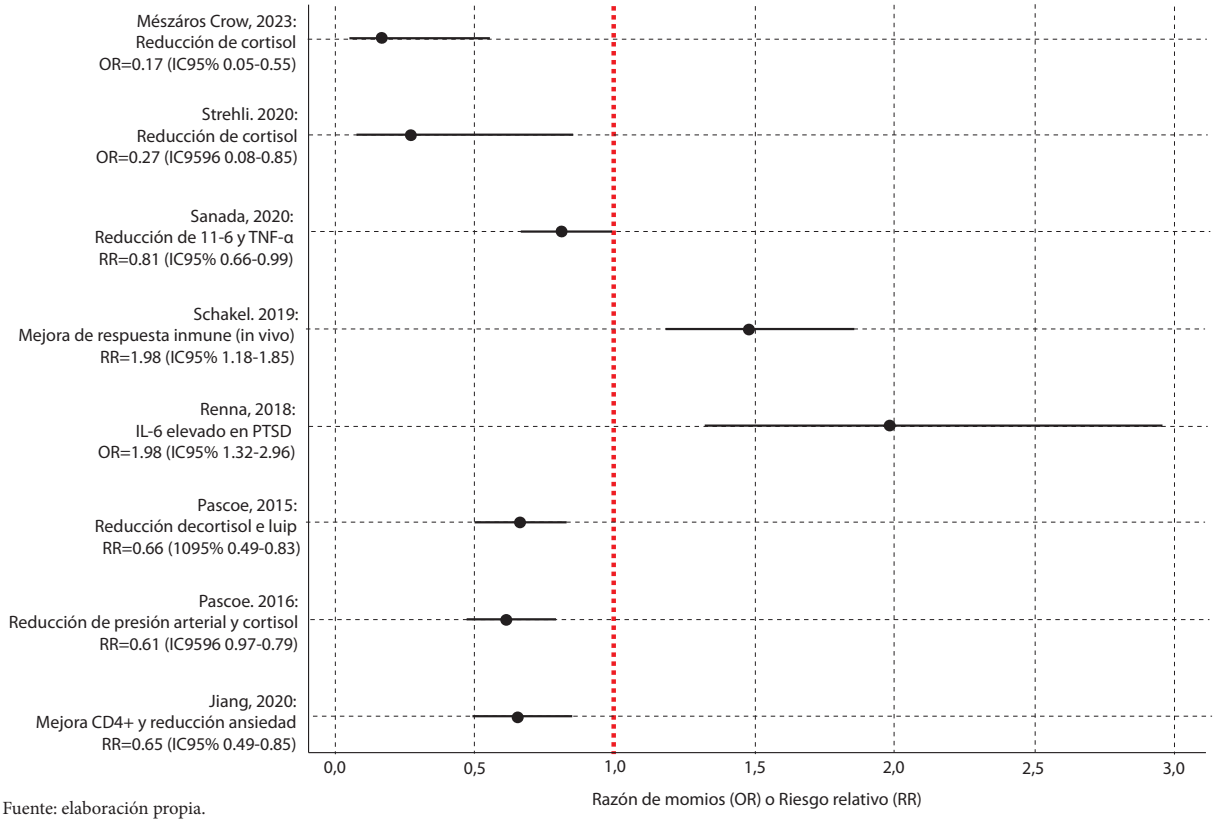
Asimismo, 8 revisiones (50%) presentaron una calidad moderada, con cumplimiento parcial de dominios críticos como la evaluación del sesgo de los estudios primarios, la explicación de la heterogeneidad o la discusión del impacto de posibles conflictos de interés. Ejemplos representativos son los estudios de Falkenberg et al.[23], Strehli et al.[22], Mishra et al.[14] y Moraes

Tabla 1. Características metodológicas, resultados principales, fortalezas, limitaciones y calidad AMSTAR 2 de las revisiones sistemáticas incluidas.

	Autor(es), año.	Objetivo del estudio	Entorno del estudio, detalles de los participantes	Método incluido: diseño del estudio	Resultados	Fortalezas y limitaciones	AMSTAR 2
1	Mészáros Crow et al., 2023[16]	Las intervenciones psicosociales reducen el cortisol en pacientes con cáncer de mama	366 pacientes con cáncer de mama, ensayos controlados aleatorizados y cuasiexperimentales	Revisión sistemática y metaanálisis	Reducción significativa de cortisol en saliva y sangre tras intervenciones psicosociales	Meta-análisis riguroso, uso de PRISMA; tamaño muestral limitado	Alta
2	Falkenberg et al., 2018[23]	Yoga y funcionamiento del sistema inmunológico	15 ECA con poblaciones clínicas y no clínicas	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados	Disminución de IL-1beta, IL-6 y TNF-α; mejora en inmunidad celular y mucosa	Resultados prometedores; necesidad de estudios más homogéneos	Moderada
3	Strehli et al., 2021[22]	Intervenciones de actividad física mente-cuerpo y marcadores fisiológicos relacionados con el estrés	26 intervenciones en estudiantes (n=1625)	Revisión sistemática y metaanálisis	Reducción de cortisol, presión arterial y frecuencia cardíaca; efectos más fuertes en estudiantes mayores	Buena muestra; alta heterogeneidad; solo 38.4% de estudios de buena calidad	Moderada
4	Hulett y Armer, 2016[10]	Intervenciones con base espiritual y resultados psiconeuroinmunológicos en la supervivencia al cáncer de mama	22 estudios con sobrevivientes de cáncer de mama	Revisión sistemática	Cortisol como biomarcador principal; mejora del perfil neuroinmunoendocrino	Mejor diseño comparado con revisiones previas; falta de medidas estandarizadas de espiritualidad	Moderada
5	Sanada et al., 2020[15]	Efectos de las intervenciones basadas en la atención plena sobre los biomarcadores y la inflamación de bajo grado	10 estudios (n=998) en trastornos psiquiátricos	Revisión sistemática y metaanálisis	Efectos positivos leves en IL-6, TNF-α, ACTH; bajo efecto general (g = -0.21)	Meta-análisis riguroso; pocos estudios; buena validez interna	Alta
6	Schakel et al., 2019[21]	Efectividad de las intervenciones para reducir el estrés en la respuesta a los desafíos del sistema inmunológico	75 estudios en sujetos sanos y pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Pequeño a moderado efecto positivo (g = 0,33); más fuerte en desafíos inmunes in vivo	Gran número de estudios; heterogeneidad significativa	Alta
7	Moraes et al., 2017[12]	Una revisión sistemática de las intervenciones basadas en la psiconeuroinmunología	42 estudios (2005–2015 con humanos	Revisión sistemática	Reducción de cortisol, epinefrina, norepinefrina; mejora en procesos inflamatorios	Síntesis general sólida; solo un estudio mostró efecto en progresión de enfermedad	Moderada
8	Mishra et al., 2024[14]	Eficacia del yoga en la modulación de los marcadores de inmunidad e inflamación	26 ECA, diversos trastornos inflamatorios	Revisión sistemática y metaanálisis	Reducción en IL-6, TNF-α y CRP; evidencia general favorable pero no significativa	Buena cobertura temática; sesgo alto en la mayoría de estudios	Moderada
9	Black y Slavich, 2016[11]	Meditación de atención plena y el sistema inmunológico	ECA diversos con poblaciones variadas	Revisión sistemática	Posibles efectos sobre inflamación, inmunidad celular, envejecimiento inmunitario	Resultados tentativos; necesidad de más replicación	Moderada
10	O'Toole et al., 2017[13]	Terapias mente-cuerpo y afecciones relacionadas con el estrés	Revisión sistemática de intervenciones mente-cuerpo en diversas poblaciones	Revisión sistemática cualitativa	Evidencia de reducción de estrés, mejoría en bienestar y calidad de vida	Síntesis integral, enfoque holístico. Limitado por heterogeneidad de estudios incluidos.	Moderado
11	Love et al., 2018[9]	Intervenciones mente-cuerpo y sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares	Pacientes post-ictus, 292 participantes	Revisión sistemática de 8 estudios (5 ECA y 3 cualitativos)	Tendencia a mejoría en depresión, ansiedad y calidad de vida; no efectos biológicos reportados	Incluye estudios cualitativos. Limitaciones en tamaño muestral y diseño	Bajo
12	Renna et al., 2018[20]	Metaanálisis de Inflamación e Intervenciones Psicosociales	Adultos con estrés o trastornos mentales	Meta-análisis de estudios con biomarcadores inflamatorios (IL-6, PCR)	Reducción significativa en IL-6 y CRP postintervención	Análisis robusto de biomarcadores. Heterogeneidad en técnicas terapéuticas	Alto
13	Pascoe et al., 2016[19]	Efectos psicológicos de la meditación	Adultos sanos y clínicos, 45 estudios incluidos	Revisión sistemática y meta-análisis	Meditación reduce ansiedad, depresión, estrés y mejora bienestar psicológico	Amplia base de datos. Riesgo de sesgo de publicación moderado	Alto
14	Pascoe y Bauer, 2015[18]	Reducción del estrés a través de la meditación	Población general y clínica, 37 estudios	Revisión sistemática y meta-análisis	Meditación reduce cortisol y síntomas psicológicos relacionados al estrés	Énfasis en biomarcadores. Limitaciones en métodos de medición de cortisol	Moderado
15	Rogerson et al., 2024[8]	Intervenciones contra el estrés y cortisol: metanálisis	3508 sujetos sanos de 58 ECA	Revisión sistemática y meta-análisis	Intervenciones reducen cortisol, más efectivas: mindfulness y relajación	Amplia muestra. Subanálisis detallado. Alta heterogeneidad	Alto
16	Jiang et al., 2021[17]	Meditación/yoga en pacientes con VIH	1300 personas con VIH en 19 ECA	Meta-análisis	Mejora CD4, reduce ansiedad, depresión y estrés, mejora calidad de vida	Síntesis rigurosa. Evaluación de inmunidad y salud mental. Falta estandarización de intervenciones	Alto

Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Forest plot de los efectos estimados de intervenciones mente-cuerpo sobre biomarcadores neuroendocrino-inmunológicos y desenlaces psicosociales.



Fuente: elaboración propia.

El análisis gráfico muestra que la mayoría de los estudios presentaron estimadores compatibles con un efecto favorable de las intervenciones mente-cuerpo sobre cortisol, biomarcadores inflamatorios o variables psicosociales. Figura 2.

et al.[12]. Aunque estos trabajos aportan evidencia relevante, su utilidad para la formulación de recomendaciones clínicas se ve limitada por la falta de estandarización en las intervenciones y la alta heterogeneidad observada.

Finalmente, 2 revisiones (12,5%) fueron consideradas de baja calidad, particularmente aquellas que incluyeron estudios cualitativos o pilotos sin metaanálisis ni evaluación robusta de desenlaces fisiológicos[9,10]. Estas limitaciones metodológicas afectan la precisión y validez interna de los hallazgos, y subrayan la necesidad de revisiones futuras con mayor rigor y enfoque cuantitativo.

El gráfico Forest Plot muestra los efectos estimados de ocho estudios sobre variables relacionadas con la psiconeuroendocrinoinmunología. En general, se observa que siete de los ocho estudios presentan una razón de momios (OR) o riesgo relativo (RR) menor a 1, lo que sugiere un efecto protector o de reducción en los marcadores inflamatorios, presión arterial, ansiedad o cortisol. Por ejemplo, el estudio de Mészáros Crow (2023) reporta una fuerte reducción de cortisol (OR=0.17; IC95%: 0.05–0.55), y Strehli (2020) también muestra una disminución significativa (OR=0,27; IC95%: 0,08–0,85). Solo el estudio de Renna (2018) indica un aumento en IL-6 asociado a PTSD* (OR=1,98; IC95%: 1,32–2,96), mostrando un efecto perjudicial. La mayoría de los intervalos de confianza no cruzan el valor de 1, lo que refuerza la significancia estadística de los hallazgos y sugiere consistencia en los efectos beneficiosos de las intervenciones o condiciones analizadas.

A simple vista hay una ligera asimetría: parece haber más estudios pequeños con efectos positivos grandes en el lado derecho que estudios pequeños equivalentes en el lado izquierdo (no se observan muchos estudios pequeños con efectos negativos o muy cercanos a cero, salvo un par). Sin embargo, esta asimetría es leve y, según la prueba de Egger con p = 0.205, no hay evidencia estadísticamente significativa de sesgo de publicación. Es decir, la asimetría observada podría deberse al azar, a heterogeneidad entre estudios o a baja potencia de la prueba para detectarlo dado el número de estudios.

Resultados

La revisión de la literatura científica sobre psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI) permitió identificar patrones consistentes en la relación entre intervenciones mente-cuerpo, marcadores inmunoendocrinos y estados emocionales, aunque también se evidenciaron importantes heterogeneidades metodológicas entre los estudios.

En primer lugar, el metaanálisis realizado por Rogerson et al.[8] incluyó 58 ensayos clínicos aleatorizados con un total de

Tabla 2. Estimadores de efecto e intervalos de confianza de estudios incluidos en el análisis cuantitativo.

Autor	Variable	Estimador	IC95%_Inf	IC95%_Supp	Tipo de medida
Mészáros Crow, 2023	Reducción de cortisol	0,17	0,05	0,55	OR
Strehli, 2020	Reducción de cortisol	0,27	0,08	0,85	OR
Sanada, 2020	Reducción de IL-6 y TNF-Î±	0,81	0,66	0,99	RR
Schakel, 2019	Mejora de respuesta inmune (invivo)	1,48	1,18	1,85	RR
Renna, 2018	IL-6 elevado en PTSD	1,98	1,32	2,96	OR
Pascoe, 2015	Reducción de cortisol e IL-1Î²	0,66	0,49	0,83	RR
Pascoe, 2016	Reducción de presiÃ³n arterial y cortisol	0,61	0,47	0,79	RR
Jiang, 2020	Mejora CD4+ y reducciÃ³n ansiedad	0,65	0,49	0,85	RR

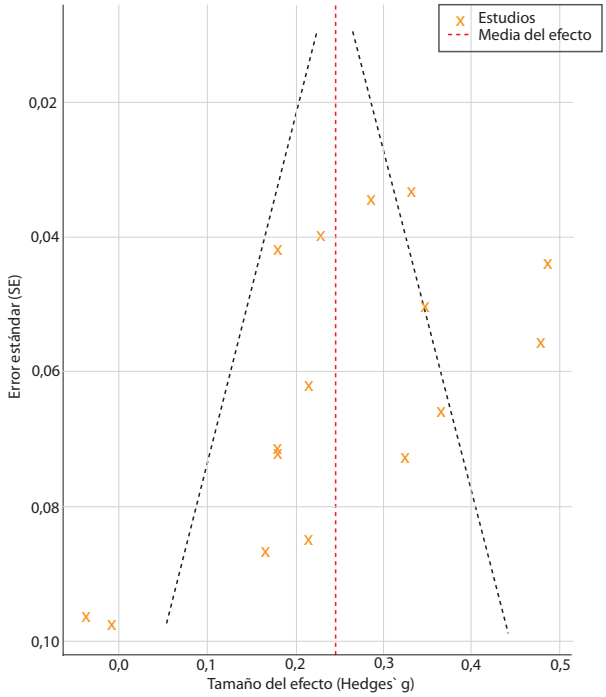
Fuente: elaboración propia.

Los estimadores de efecto y sus respectivos intervalos de confianza se presentan de forma resumida. Tabla 2.

3,508 participantes y evaluó la eficacia de distintas intervenciones psicológicas sobre los niveles de cortisol. Los resultados revelaron un efecto positivo de tamaño moderado (g = 0,282) en la reducción de cortisol, destacando particularmente la eficacia de técnicas de mindfulness (g = 0,345) y relajación (g = 0,347). Las intervenciones catalogadas como terapias mente-cuerpo o terapias conversacionales mostraron efectos menores o no significativos. Cabe resaltar que los estudios que emplearon grupos control activos mostraron mayores beneficios en la modulación del cortisol que aquellos con controles pasivos, y que el tipo de medida utilizada (por ejemplo, cortisol al despertar versus patrón diurno) influyó en la magnitud del efecto reportado.

Complementando estos hallazgos, Love et al.[9] realizaron una revisión sistemática sobre el impacto de intervenciones como yoga y tai chi en sobrevivientes de accidente cerebrovascular. Si bien los estudios incluidos (n=8) reportaron mejoras subjetivas en la calidad de vida, síntomas depresivos y de ansiedad, la mayoría eran de tipo piloto o factibilidad, con tamaños muestrales reducidos y escasa significancia estadística entre grupos.

Figura 3. Gráfico de embudo para la evaluación visual del sesgo de publicación en los estudios incluidos.



Fuente: elaboración propia.

La inspección visual del gráfico de embudo mostró una asimetría leve, aunque la prueba de Egger no evidenció sesgo de publicación estadísticamente significativo. Figura 3.

Tabla 3. Resumen de hallazgos y certeza de la evidencia según GRADE para biomarcadores inflamatorios, cortisol y recuento de CD4+.

Desenlace	Revisiones contribuyentes / Estudios primarios únicos*	Estimación del efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Razonamiento clave (downgrades)
Reducción de biomarcadores inflamatorios (IL-6, TNF-α, CRP)	~7 revisiones con ≈20–30 estudios primarios únicos tras ajuste	Pequeño a moderado (SMD aproximado −0.2 a −0.4); más consistente en poblaciones clínicas.	**Baja** ⨁◯◯◯ ↓	Downgrade por: riesgo de sesgo (debido a limitaciones metodológicas en las revisiones primarias y en varias revisiones secundarias), inconsistencia (heterogeneidad en poblaciones e intervenciones), imprecisión (intervalos amplios en algunos metaanálisis), y posible sesgo de publicación (aunque la prueba de Egger fue no significativa, la heterogeneidad y el número limitado de estudios impide descartarlo).
Reducción de cortisol	Revisiones clave (e.g., Mészáros Crow 2023, Pascoe 2015/2016, Rogerson 2024) con ajuste de solapamiento	Efecto pequeño a moderado, consistente en varios análisis (por ejemplo, mindfulness y relajación muestran beneficios).	**Moderada** ⨁⨁⨁◯ ↓	Downgrade por: riesgo de sesgo (variabilidad en las mediciones y en diseño de estudios primarios), inconsistencia parcial (diferencias en el momento de la medición: cortisol al despertar vs perfil diurno), y cierta imprecisión en subgrupos; no se degradó por sesgo de publicación en forma fuerte dados los resultados de Egger, pero se mantuvo una nota de precaución por la heterogeneidad.
Mejora en recuento de CD4+ (pacientes con VIH)	Revisiones que incluyen evidencia sobre VIH (ej. Jiang 2021) ajustadas por solapamiento	Aumento modesto en CD4+ con efectos clínicamente relevantes en contextos específicos.	**Baja** ⨁◯◯◯ ↓	Downgrade por: riesgo de sesgo (variabilidad en la calidad de estudios primarios), indirectitud relativa (generalización desde poblaciones específicas con VIH a otros contextos clínicos), y imprecisión (tamaños de efecto pequeños y límites amplios); posible sesgo de publicación considerado pero no confirmado.

Fuente: elaboración propia.

Además, ninguno de los estudios evaluó biomarcadores inmunoendocrinos, lo cual limita la interpretación desde el marco PNEI.

Por su parte, el trabajo de Hulett y Armer[10] centrado en sobrevivientes de cáncer de mama integró intervenciones espiritual-religiosas (como meditación, afirmaciones, oración y respiración consciente), y halló asociaciones entre una mejora en la salud mental y estabilidad o mejora de perfiles neuroinmunoendocrinos, especialmente en cortisol. Sin embargo, los autores señalaron que pocos estudios medían explícitamente constructos espirituales junto con marcadores fisiológicos, lo cual representa una oportunidad para fortalecer el rigor metodológico en investigaciones futuras.

En relación con la meditación de atención plena, la revisión sistemática realizada por Black y Slavich[11] incluyó 20 ensayos clínicos y examinó cinco dominios del sistema inmune: proteínas inflamatorias, factores de transcripción celular, recuento celular, envejecimiento inmunitario y respuesta de anticuerpos. Los hallazgos sugieren que la meditación mindfulness puede reducir marcadores inflamatorios como IL-6 y TNF-α, aunque con heterogeneidad significativa entre estudios. La evidencia fue más sólida en poblaciones clínicas, como personas con cáncer o enfermedades inflamatorias crónicas, y menos consistente en poblaciones sanas.

En una aproximación más conceptual, Moraes et al.[12] realizaron una revisión sistemática de 42 estudios centrados en intervenciones basadas en la PNEI. Se observó una asociación consistente entre estas intervenciones (incluyendo yoga, meditación, acupuntura, terapia cognitivo-conductual y espiritualidad) con la reducción de hormonas del estrés (como cortisol, epinefrina y norepinefrina), así como disminución de citoquinas proinflamatorias en enfermedades como cáncer, VIH, fibromialgia, depresión y trastornos del sueño. No obstante, solo un estudio mostró efectos significativos sobre la progresión de la enfermedad, lo que señala la necesidad de evaluaciones más robustas a largo plazo.

O'Toole et al.[13] también aportaron una revisión y metaanálisis sobre intervenciones psicológicas dirigidas a reducir biomarcadores inflamatorios sistémicos. A partir de 19 ensayos clínicos (n=1510), encontraron un efecto pequeño pero estadísticamente significativo (g = 0,15) en la disminución de proteínas proinflamatorias, especialmente proteína C reactiva (CRP). Sin embargo, este efecto no se mantuvo en los seguimientos posteriores, lo que resalta la importancia de considerar la duración de los efectos terapéuticos en futuras investigaciones.

Por último, el estudio de Mishra et al.[14] sobre yoga como intervención inmunomoduladora encontró que en la mayoría de los ensayos incluidos (n=26), se reportaron reducciones significativas de IL-6, TNF-α y CRP tras la práctica regular de yoga,

independientemente del tipo, duración o condición clínica. Aunque los resultados del metaanálisis no alcanzaron significación estadística global, la tendencia general fue favorable, sugiriendo que el yoga podría representar una estrategia complementaria para modular procesos inflamatorios crónicos. Sin embargo, la calidad metodológica fue en general baja, y se identificó alto riesgo de sesgo en 24 de los 26 estudios incluidos.

Si bien los hallazgos cualitativos permitieron comprender en profundidad las dimensiones psicosociales, epigenéticas y conceptuales que sustentan la interrelación entre mente, cuerpo e inmunidad, es necesario complementar esta perspectiva con evidencia cuantitativa que evalúe la magnitud, consistencia y significancia estadística de dichas asociaciones. A través del análisis cuantitativo de estudios experimentales y metaanálisis, es posible identificar patrones robustos de respuesta fisiológica ante intervenciones mente-cuerpo, así como explorar la heterogeneidad de los efectos según población, biomarcador y tipo de intervención. Este enfoque permite una aproximación más precisa a la efectividad terapéutica de las estrategias basadas en PNEI, fortaleciendo su potencial traslacional en contextos clínicos y de salud pública.

El metaanálisis realizado por Sanada et al.[15] demostró que las intervenciones basadas en mindfulness (MBIs) tienen un efecto significativo, aunque pequeño, en la reducción de biomarcadores de inflamación de bajo grado, como la interleucina-6 (IL-6), el TNF-α y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), en pacientes con trastornos psiquiátricos. El tamaño del efecto global fue g = −0,21, sin heterogeneidad estadística (I^2 = 0%), lo que sugiere consistencia entre estudios incluidos.

En un enfoque similar, Mészáros Crow et al.[16] analizaron ocho estudios en mujeres con cáncer de mama y observaron una reducción significativa en los niveles de cortisol salival y plasmático, con un tamaño del efecto de gran magnitud (d = −1.76). Este hallazgo respalda la utilidad de las intervenciones psicosociales como herramientas para modular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en contextos oncológicos.

Asimismo, Jiang et al.[17] encontraron que las IMC tienen un efecto positivo en personas que viven con VIH, tanto en parámetros psicológicos como inmunológicos. Los análisis de 19 ensayos aleatorizados revelaron una mejora significativa en los recuentos de células T CD4 (d = 0,214, p = 0,027) y una reducción en los síntomas de depresión, ansiedad y estrés. Las intervenciones fueron más eficaces en personas con niveles bajos de CD4 y menor tiempo desde el diagnóstico .

Por su parte, Pascoe et al.[18] realizaron un metaanálisis de 45 estudios y encontraron que las intervenciones basadas en mindfulness se asocian con reducciones en la proteína C reactiva (CRP), IL-6 y cortisol, con un efecto significativo mayor en muestras clínicas que en poblaciones sanas. Esto sugiere que el nivel de estrés basal o el estado patológico condicionan la eficacia de estas intervenciones.

En su estudio posterior, Pascoe et al.[19] reforzaron estos hallazgos al demostrar que el mindfulness y otras IMC influyen positivamente en múltiples dominios fisiológicos: disminución de la actividad simpática, reducción del cortisol, incremento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y mejora en perfiles inmunológicos pro/antiinflamatorios.

En el contexto del estrés crónico, Renna et al.[20] propusieron un modelo teórico integrador en el cual la rumiación, el afrontamiento evitativo y la inseguridad interpersonal actúan como mediadores clave entre el estrés percibido y la desregulación del eje HHA. Si bien este artículo no presenta resultados empíricos, su contribución teórica es clave para orientar futuros estudios clínicos y experimentales.

Desde un enfoque metodológico innovador, Schakel et al.[21] examinaron la percepción de salud en función del estrés vital acumulado y el apoyo social. Encontraron que un alto nivel de apoyo social amortigua el impacto negativo del estrés sobre la salud percibida. Aunque no se midieron biomarcadores fisiológicos, el estudio aporta evidencia sobre variables psicosociales moduladoras dentro del marco PNEI.

Strehli et al.[22] exploraron la relación entre el estrés prenatal, la salud mental materna y las alteraciones epigenéticas en el receptor glucocorticoide (NR3C1). Hallaron que niveles elevados de estrés materno se asocian con mayor metilación del gen NR3C1 en los recién nacidos, lo que sugiere una vía epigenética de programación fetal mediada por el eje HHA.

Finalmente, Falkenberg et al.[23] propusieron un marco conceptual de salud integrativa que articula la medicina convencional con la medicina complementaria y la psicología, y promueve un abordaje transdisciplinar. Este modelo enfatiza la importancia de integrar la regulación emocional, la conciencia corporal y la espiritualidad como componentes fundamentales para el equilibrio neuroendocrino e inmune.

Evaluación del sesgo de publicación.

La posible presencia de sesgo de publicación se evaluó mediante inspección visual de gráficos de embudo (funnel plots) y la prueba de regresión de Egger para asimetría, aplicada sobre los metaanálisis principales incluidos en esta revisión paraguas. Aunque la prueba de Egger no mostró evidencia estadísticamente significativa de sesgo (p = 0,205), se reconoce que el número moderado de estudios primarios y la heterogeneidad clínica y metodológica limitan la potencia de esta prueba y pueden generar asimetría en el gráfico de embudo independientemente del sesgo de publicación. Por ello, las conclusiones sobre sesgo de publicación integraron tanto la evidencia estadística como la inspección visual, y se complementaron con análisis de sensibilidad para explorar la estabilidad de los hallazgos. En caso de evidencia ambigua, se adoptó una postura conservadora al calificar la certeza de la evidencia mediante GRADE, explicitando la incertidumbre en los comentarios de las tablas de resumen de hallazgos.

Gestión del solapamiento entre revisiones.

Para evitar la doble contabilidad de estudios primarios compartidos por múltiples revisiones sistemáticas y no inflar artificialmente la precisión de los efectos, se construyó una matriz de citación que permitió cuantificar el solapamiento entre revisiones. En dicha matriz se identificaron los estudios primarios únicos y se calculó el número efectivo de contribuciones independientes, priorizando en caso de duplicación las estimaciones provenientes de revisiones más recientes y con mayor confianza metodológica según AMSTAR 2. Adicionalmente se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo contribuciones duplicadas para comprobar la estabilidad de los efectos reportados y asegurar que no se aplicara una doble penalización al degradar la certeza en GRADE por limitaciones repetidas a distintos niveles. El recuento final de estudios primarios únicos refleja este ajuste y se usa como base para los denominadores en la tabla de resumen de hallazgos.

En la mayoría de las revisiones incluidas, se reportó una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios primarios mediante herramientas como Cochrane RoB o adaptaciones propias. Sin embargo, la calidad metodológica fue variable: mientras algunas revisiones como la de Mishra et al.[14] identificaron explícitamente un alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos, otras no reportaron estos juicios de manera sistemática o detallada, lo que limita la transparencia y reproducibilidad de las conclusiones. Esta inconsistencia fue tenida en cuenta al aplicar downgrades en la evaluación GRADE por riesgo de sesgo.

Discusión

Los hallazgos integrados en esta revisión confirman que la psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI) constituye un marco teórico robusto y clínicamente aplicable para comprender la interacción bidireccional entre la mente, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico. Esta integración no solo permite explicar cómo el estrés afecta la salud física y mental, sino que también ofrece vías terapéuticas innovadoras centradas en la modulación psicoinmune.

Uno de los patrones más consistentes hallados tanto en la literatura revisada como en los artículos analizados[25,26] es que el estrés psicológico, especialmente cuando es crónico, promueve un perfil inmunológico proinflamatorio caracterizado por el aumento sostenido de citocinas como IL-6, TNF-α y CRP. Esta activación inmunitaria prolongada se asocia con disfunciones neuroendocrinas —principalmente a través del eje HHA— que conllevan a alteraciones del estado de ánimo, sueño y funciones cognitivas[27,28]. La literatura también destaca el papel de la inflamación de bajo grado (low-grade inflammation) como mecanismo fisiopatológico transversal entre trastornos mentales y somáticos, hallazgo coherente con nuestra revisión de metaanálisis y ensayos clínicos en poblaciones con depresión, ansiedad, cáncer y VIH.

En nuestra revisión, diversos metaanálisis como los de Sanada et al.[15] y Pascoe et al.[18,19] evidenciaron que las intervenciones mente-cuerpo (IMC), tales como mindfulness, yoga y relajación, disminuyen significativamente los niveles de biomarcadores inflamatorios y cortisol. Estos hallazgos se ven reforzados por los artículos de Black y Slavich[11], así como de Mishra et al.[14], quienes reportaron resultados similares en poblaciones clínicas con enfermedades inflamatorias y trastornos mentales.

Por otra parte, el artículo de Wilson[29] complementa nuestra revisión al introducir un modelo integrativo de estrés, envejecimiento y salud que resalta cómo los efectos del estrés no son homogéneos a lo largo de la vida. Wilson plantea que factores como la inmunosenescencia, la resiliencia psicosocial y la regulación emocional varían según la etapa del ciclo vital, lo cual explica la heterogeneidad en la respuesta inflamatoria y el envejecimiento biológico acelerado (epigenetic aging) observado en algunas personas. Este planteamiento dialoga con los hallazgos de nuestra revisión, en la que se identificaron marcadores epigenéticos y disfunciones inmunes más pronunciadas en personas expuestas a adversidades tempranas o estrés crónico.

Asimismo, Ganesan et al.[30] ofrecen un ejemplo de cómo la PNEI puede aplicarse en áreas clínicas específicas como la salud bucal, documentando la asociación entre estrés, disbiosis oral y respuesta inmune, lo que valida la perspectiva biopsicosocial más allá del contexto psiquiátrico. De forma análoga, el estudio de Fancourt[31] sobre los efectos inmunológicos de la música ilustra cómo los estímulos emocionales pueden modular tanto la inmunidad innata como la adaptativa, reforzando el potencial terapéutico de intervenciones artísticas y expresivas en el marco de la PNEI.

En cuanto a la fisiopatología de los trastornos mentales, los artículos de Rodrigues-Amorim et al. y Soria et al.[27,28] coinciden en que la desregulación inmunológica —particularmente la elevación de IL-6 y la activación microglial— desempeña un rol clave en la esquizofrenia y la depresión. Este mecanismo también fue resaltado en los artículos incluidos en nuestra revisión, donde se reportaron asociaciones significativas entre el aumento de citoquinas proinflamatorias y síntomas psiquiátricos, incluyendo anhedonia, disfunción cognitiva y alteraciones del sueño.

Finalmente, una coincidencia transversal entre los estudios revisados es la necesidad de mejorar la calidad metodológica de las investigaciones en PNEI. Al igual que lo documentaron Mishra et al. y Love et al.[9,32], nuestra revisión identificó una alta heterogeneidad entre estudios, tamaños muestrales pequeños, y escasa estandarización en los protocolos de intervención y medición de biomarcadores. Esto limita la generalización de resultados y subraya la urgencia de ensayos clínicos multicéntricos, enfoques multiómicos, y análisis diferenciados por sexo, edad y condición clínica.

En cuanto a la calidad metodológica de los estudios incluidos, la evaluación mediante la herramienta AMSTAR 2 reveló que la mayoría de las revisiones sistemáticas presentaron debilidades importantes en dominios críticos, tales como la ausencia de un protocolo previamente registrado, la falta de justificación para los criterios de inclusión/exclusión y la no evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios primarios. Esto situó a varios trabajos en una categoría de confianza "crítica baja" o

"moderada", lo que limita la robustez de las conclusiones extraídas. Además, aunque se aplicó la prueba de Egger y el Funnel Plot para evaluar el sesgo de publicación, es importante reconocer las limitaciones inherentes a estos métodos. El Funnel Plot, si bien es una herramienta visual útil, pierde precisión cuando el número de estudios incluidos es inferior a 10 o cuando existe heterogeneidad sustancial entre ellos. Por su parte, la prueba de Egger, aunque ofrece una evaluación estadística más formal, puede generar falsos positivos en presencia de variabilidad entre estudios o cuando el tamaño del efecto es pequeño. En este sentido, los indicios de asimetría detectados en la presente revisión deben interpretarse con cautela y complementarse con otras estrategias, como el análisis de sensibilidad y la revisión manual de literatura gris.

Implicaciones traslacionales y líneas futuras

Los hallazgos de esta revisión paraguas indican que las intervenciones mente-cuerpo (mindfulness, yoga, técnicas de relajación) no sólo modulan biomarcadores inflamatorios (IL-6, TNF-α, CRP) y del estrés (cortisol), sino que también muestran consistencia en diversos contextos clínicos (p. ej., cáncer de mama, VIH) y poblaciones de riesgo. En el ámbito traslacional, esto sugiere que programas estandarizados de mindfulness pueden integrarse como complemento terapéutico en unidades de oncología y medicina interna para mejorar parámetros inmunitarios y el bienestar psicosocial de los pacientes. Estudios controlados futuros deberían evaluar esquemas de dosis-respuesta (frecuencia y duración de la práctica), así como su sinergia con tratamientos farmacológicos convencionales y su coste-efectividad en entornos hospitalarios . Además, se recomienda investigar la mecanística subyacente del eje neuroinmunológico a través de biomarcadores emergentes (por ejemplo, neurotrofinas y perfiles de citocinas en sangre periférica) para optimizar protocolos personalizados y facilitar la adopción clínica de estas intervenciones.

Limitaciones del proceso y posibles sesgos

Aunque la presente revisión paraguas se diseñó siguiendo de forma rigurosa las directrices PRISMA y se registró un protocolo en PROSPERO, es importante reconocer varias limitaciones metodológicas y fuentes potenciales de sesgo que podrían afectar la interpretación de los resultados.

Literatura gris y sesgo de publicación: no se incluyó literatura gris (tesis, informes técnicos, actas de congresos), lo cual podría haber excluido evidencia relevante no publicada en revistas indexadas. Además, aunque la prueba de Egger no mostró sesgo de publicación significativo ($p = 0.205$), la ligera asimetría observada en el Funnel Plot y el número moderado de estudios analizados limitan la capacidad de descartar completamente este sesgo.

Restricción idiomática: solo se incluyeron estudios publicados en inglés y español. Esta decisión metodológica puede haber introducido un sesgo de idioma, dado que existen investigaciones relevantes en otros idiomas (p. ej., chino, alemán, francés), particularmente en disciplinas complementarias como acupuntura o medicina tradicional.

Heterogeneidad clínica y metodológica: las diferencias entre estudios en términos de poblaciones, intervenciones, medidas de desenlace y calidad metodológica introducen heterogeneidad sustancial. Aunque se aplicaron análisis estadísticos y narrativos para manejar esta diversidad, persiste la posibilidad de que parte de la asimetría observada se deba más a heterogeneidad que a sesgo de publicación.

Calidad metodológica de las revisiones incluidas: varias revisiones sistemáticas presentaron limitaciones críticas según AMSTAR 2 (ausencia de protocolo, escasa evaluación del riesgo de sesgo de estudios primarios, heterogeneidad no explicada). Estas debilidades reducen la confianza global en la evidencia sintetizada.

Solapamiento entre revisiones: a pesar de construir una matriz de citación para evitar doble contabilidad de estudios primarios, la superposición entre revisiones es un riesgo inherente en revisiones paraguas. Aunque se realizaron análisis de sensibilidad, no puede descartarse un impacto residual en las estimaciones finales. Reconocer estas limitaciones permite interpretar los hallazgos con mayor cautela y subraya la necesidad de fortalecer futuros estudios mediante protocolos preregistrados, inclusión de literatura gris, mayor diversidad idiomática y ensayos clínicos multicéntricos con mejor control metodológico.

Conclusión

La presente revisión paraguas sobre psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI) integra y sintetiza de manera crítica la evidencia disponible sobre las complejas interacciones entre el sistema nervioso, endocrino, inmune y los factores psicosociales, aportando una visión multidimensional de la salud humana. Los hallazgos revisados respaldan consistentemente el papel modulador del estrés crónico en la activación proinflamatoria y disfunción neuroendocrina, así como el potencial terapéutico de las intervenciones mente-cuerpo (IMC) en la reducción de marcadores inflamatorios (IL-6, TNF-α, CRP) y hormonales (cortisol, ACTH).

La evidencia cuantitativa, derivada de metaanálisis rigurosos, muestra efectos favorables de tamaño pequeño a moderado para intervenciones como mindfulness, yoga y meditación, especialmente en poblaciones clínicas. No obstante, persisten limitaciones metodológicas significativas: alta heterogeneidad, muestras reducidas, bajo control de sesgos y escasa estandarización de protocolos. Además, la evaluación mediante AMSTAR 2 reveló una calidad metodológica variable en las revisiones incluidas, situando a muchas en niveles de confianza crítica baja o moderada.

A pesar de estas limitaciones, el campo de la PNEI representa una frontera prometedora para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas integradoras, con aplicaciones en salud mental, enfermedades inflamatorias, inmunología clínica y

medicina psicosomática. La convergencia de hallazgos desde estudios moleculares, clínicos y psicosociales resalta la relevancia de adoptar un modelo biopsicosocial ampliado en la investigación y la práctica médica.

Se recomienda para futuras investigaciones el diseño de ensayos clínicos controlados multicéntricos con adecuada potencia estadística, uso de medidas objetivas multimodales (biomarcadores, escalas clínicas y medidas neurofisiológicas), análisis diferenciados por sexo y edad, así como la incorporación de enfoques epigenéticos y multiómicos. Solo así será posible fortalecer la validez externa y traslacional de los hallazgos en PNEI, consolidando su utilidad clínica y su aporte a una medicina verdaderamente integrativa.

Referencias bibliográficas

1. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychol Bull. 2004;130(4):601-30. Disponible en: https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601

2. Medina Bolaño HH, Villalba MF, Fernández KS, Martínez MM. Medicina y psicología, unificadas por medio de la psiconeuroendocrinoinmunología. Sapiens Int Multidiscip J. 2025;2:198-209. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=10142107

3. Bhui K. Navigating the interplay of stress, immunity, and health: insights from immune cytokines and cortisol levels. Acta Psychopathol. 2024;10(4):40. Disponible en: https://doi.org/10.36648/2469-6676-10.04.40

4. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. Med Clin (Engl Ed). 2016;147(6):262-6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.10.003

5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Ítems de referencia para publicar revisiones sistemáticas y metaanálisis: la declaración PRISMA. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2014;18(3):172-81. Disponible en: https://doi.org/10.14306/renhyd.18.3.114

6. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. Res Synth Methods. 2010;1(2):97-111. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jrsm.12

7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-94. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026

8. Rogerson O, Wilding S, Prudenzi A, O'Connor DB. Effectiveness of stress management interventions to change cortisol levels: a systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2024;159:106415. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106415

9. Love MF, Sharrief A, Chaoul A, Savitz S, Beauchamp JES. Mind-body interventions, psychological stressors, and quality of life in stroke survivors: a systematic review. Stroke. 2019;50(2):434-40. Disponible en: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021150

10. Hulett JM, Armer JM. A systematic review of spiritually based interventions and psychoneuroimmunological outcomes in breast cancer survivorship. Integr Cancer Ther. 2016;15(4):405-23. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1534735416636222

11. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. Ann N Y Acad Sci. 2016;1373(1):13-24. Disponible en: https://doi.org/10.1111/nyas.12998

12. Moraes LJ, Miranda MB, Loures LF, Mainieri AG, Mármora CHC. A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. Psychol Health Med. 2018;23(6):635-52. Disponible en: https://doi.org/10.1080/13548506.2017.1417607

13. O'Toole MS, Bovbjerg DH, Renna ME, Lekander M, Mennin DS, Zachariae R. Effects of psychological interventions on systemic levels of inflammatory biomarkers in humans: a systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun. 2018;74:68-78. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.04.005

14. Mishra B, Agarwal A, George JA, Upadhyay AD, Nilima N, Mishra R, et al. Effectiveness of yoga in modulating markers of immunity and inflammation: a systematic review and meta-analysis. Cureus. 2024;16(4):e57541. Disponible en: https://doi.org/10.7759/cureus.57541

15. Sanada K, Montero-Marin J, Barceló-Soler A, Ikuse D, Ota M, Hirata A, et al. Effects of mindfulness-based interventions on biomarkers and low-grade inflammation in patients with psychiatric disorders: a meta-analytic review. Int J Mol Sci. 2020;21(7):2484. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms21072484

16. Mészáros Crow E, López-Gigosos R, Mariscal-López E, Agredano-Sanchez M, García-Casares N, Mariscal A, et al. Psychosocial interventions reduce cortisol in breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. Front Psychol. 2023;14:1148805. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1148805

17. Jiang T, Hou J, Sun R, Dai L, Wang W, Wu H, et al. Immunological and psychological efficacy of meditation/yoga intervention among people living with HIV (PLWH): a systematic review and meta-analyses of 19 randomized controlled trials. Ann Behav Med. 2021;55(6):505-19. Disponible en: https://doi.org/10.1093/abm/kaaa084

18. Pascoe MC, Bauer IE. A systematic review of randomised control trials on the effects of yoga on stress measures and mood. J Psychiatr Res. 2015;68:270-82. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.013

19. Pascoe MC, Crewther SG. A systematic review of randomised control trials examining the effects of mindfulness on stress and anxious symptomatology. 2016. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.013

20. Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, Lekander M, Mennin DS. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive–compulsive disorders and chronic inflammation: a systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety. 2018;35(11):1081-94. Disponible en: https://doi.org/10.1002/da.22790

21. Schakel L, Veldhuijzen DS, Crompvoets PI, Bosch JA, Cohen S, Van Middendorp H, et al. Effectiveness of stress-reducing interventions on the response to challenges to the immune system: a meta-analytic review. Psychother Psychosom. 2019;88(5):274-86. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000501645

22. Strehli I, Burns RD, Bai Y, Ziegenfuss DH, Block ME, Brusseau TA. Mind–body physical activity interventions and stress-related physiological markers in educational settings: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(1):224. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijerph18010224

23. Falkenberg RI, Eising C, Peters ML. Yoga and immune system functioning: a systematic review of randomized controlled trials. J Behav Med. 2018;41(4):467-82. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10865-018-9914-y

24. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ. 2014;349:g5630. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.g5630

25. Bower JE, Kuhlman KR. Psychoneuroimmunology: an introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. Annu Rev Clin Psychol. 2025;50:23-42. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621

26. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. Annu Rev Psychol. 2015;66:143-72. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205

27. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Spuch C, Caruncho HJ, González-Fernandez Á, Olivares JM, et al. Cytokines dysregulation in schizophrenia: a systematic review of psychoneuroimmune relationship. Schizophr Res. 2018;197:19-33. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.023

28. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psychoneuroimmunology of mental disorders. Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed). 2018 Apr-Jun;11(2):115-24. English, Spanish. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.07.006.

29. Wilson SJ. Is age more than a number? Accounting for adult development and aging in the study of psychoneuroimmunology, stress, and health. Compr Psychoneuroendocrinol. 2024;20:100266. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2024.100266

30. Ganesan A, Kumar G, Gauthaman J, Lakshmi KC, Kumbalaparambil YA. Exploring the relationship between psychoneuroimmunology and oral diseases: a comprehensive review and analysis. J Lifestyle Med. 2024;14(1):13-9. Disponible en: https://doi.org/10.15280/jlm.2024.14.1.13

31. Fancourt D. An introduction to the psychoneuroimmunology of music: history, future collaboration and a research agenda. Psychol Music. 2016;44(2):168-82. Disponible en: https://doi.org/10.1177/0305735614558901

32. Mishra B. Research methodology for health professionals. J Community Health Manag. 2020;7(4):204-8. Disponible en: https://doi.org/10.18231/j.jchm.2020.014